LANTUS®
(insulina glargina)
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Solução Injetável
100 UI/mL

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.
Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

LANTUS®
insulina glargina

APRESENTAÇÕES
Solução Injetável 100 U/mL.
LANTUS refil: embalagem com 1refil com 3 mL para utilização com caneta compatível para aplicação de insulina.
LANTUS frasco-ampola: embalagem com 1 frasco-ampola com 10 mL.

USO SUBCUTÂNEO. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS.

COMPOSIÇÃO
LANTUS refil 100 U/mL:
Cada mL contém 3,638 mg de insulina glargina equivalente a 100 UI de insulina humana.
Excipientes: metacresol, glicerol, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, cloreto de zinco e água para injetáveis.

LANTUS frasco-ampola 100 U/mL:
Cada mL contém 3,638 mg de insulina glargina equivalente a 100 UI de insulina humana.
Excipientes: metacresol, polissorbato 20, cloreto de zinco, glicerol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis.

1. INDICAÇÕES
LANTUS é indicada para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 em adultos e também é indicada para o tratamento de diabetes mellitus tipo 1 em adultos e em crianças com 2 anos de idade ou mais que necessitam de insulina basal (longa duração) para o controle da hiperglicemia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia geral da insulina glargina administrada uma vez ao dia no controle metabólico foi comparada à eficácia da insulina humana NPH administrada uma ou duas vezes ao dia, em estudos abertos, randomizados, ativo-controles, paralelos envolvendo 2327 pacientes com diabetes mellitus tipo 1 e 1563 pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Em geral, a insulina glargina manteve ou melhorou o nível de controle glicêmico medido pela glico-hemoglobina e glicemia de jejum. Adicionalmente, menor número de pacientes utilizando insulina glargina relatou episódios hipoglicêmicos comparado com pacientes utilizando insulina humana NPH.

Diabetes tipo 1 – adulto (vide tabela 1)
Em estudos de fase III, voluntários com diabetes tipo 1 (n=1119) foram randomizados para o tratamento basal-bolus com LANTUS uma vez ao dia ou insulina humana NPH uma ou duas vezes ao dia e tratados por 28 semanas. Insulina humana regular foi administrada antes de cada refeição. LANTUS foi administrada antes de se deitar. A insulina NPH foi administrada uma vez ao dia ao se deitar ou de manhã e ao se deitar quando utilizada duas vezes por dia. LANTUS apresentou maior efeito na redução da glicose de jejum do que a insulina humana NPH administrada duas vezes ao dia, porém foi comparável com a insulina humana NPH administrada duas vezes ao dia, em seu efeito na glico-hemoglobina e na incidência de hipoglicemia noturna e severa. Comparada à insulina humana NPH administrada uma vez ao dia, LANTUS apresentou efeito semelhante na glicemia de jejum e glico-hemoglobina. Entretanto, poucos voluntários recebendo LANTUS relataram episódios de hipoglicemia severa após a titulação inicial, do mês 2 do estudo em diante, (0,9% *vs.* 5,6%, $p<0,05$) e poucos pacientes relataram episódio de hipoglicemia noturna (11,0% *vs.* 21,3%, $p < 0,05$). Foi relatada hipoglicemia com frequência semelhante durante o primeiro mês dos estudos após o início do tratamento com LANTUS comparado à insulina humana NPH (data on file, sanofi-aventis).

Em outro estudo fase III, voluntários com diabetes tipo 1 (n = 619) foram tratados por 16 semanas com um regime de insulina basal-bolus onde a insulina lispro foi usada antes de cada refeição. LANTUS foi administrada uma vez ao dia ao se deitar e a insulina humana NPH foi administrada uma ou duas vezes ao dia. LANTUS apresentou maior efeito na redução da glicemia de jejum do que a insulina humana NPH administrada duas vezes ao dia. LANTUS e

insulina NPH apresentaram efeito semelhante na glico-hemoglobina, com número semelhante de pacientes relatando episódio de hipoglicemia (Raskin et al, 2000).

Diabetes tipo 2 (vide tabela 1)
Em um estudo fase III (n=570), LANTUS foi avaliada por 52 semanas como parte de um regime de terapia combinada com insulina e agentes antidiabéticos orais (sulfonilureia, metformina, acarbose ou combinação destes fármacos). LANTUS administrada uma vez ao dia ao se deitar foi tão efetiva quanto a insulina humana NPH administrada uma vez ao dia ao se deitar na redução da glico-hemoglobina e da glicemia de jejum. Entretanto, poucos voluntários tratados com LANTUS relataram episódios de hipoglicemia noturna após início da titulação, do mês 2 do estudo em diante. O benefício de LANTUS foi mais pronunciado no subgrupo de pacientes que não foram tratados previamente com insulina [LANTUS: 9,5%, insulina humana NPH: 22,8%; $p < 0,05$] (Massi-Benedetti et al, 2003).

Em outro estudo fase III, em pacientes com diabetes tipo 2 que não estavam usando agentes antidiabéticos orais (n=518), um regime basal-bolus de LANTUS, uma vez ao dia ao deitar ou insulina humana NPH administrada uma ou duas vezes ao dia foi avaliada por 28 semanas. Insulina humana regular foi usada antes das refeições conforme a necessidade. LANTUS apresentou efetividade semelhante para administrações de insulina humana NPH uma ou duas vezes ao dia na redução da glico-hemoglobina e glicose de jejum. Entretanto, poucos voluntários tratados com LANTUS relataram hipoglicemia noturna do mês 2 do estudo em diante em relação a voluntários tratados com insulina NPH duas vezes por dia (29,8% versus 37,9%, p=0,0582) (Rosenstock et al. 2001).

Diabetes tipo 1 – pediátrico (vide tabela 2)
Em um estudo clínico, randomizado, controlado, em crianças (faixa etária de 6 a 15 anos) (estudo 3003) com diabetes tipo 1 (n=349), os pacientes foram tratados por 28 semanas com regime de insulina basal-bolus em que a insulina humana regular foi utilizada antes de cada refeição. LANTUS foi administrada uma vez ao dia ao deitar e a insulina humana NPH foi administrada uma ou duas vezes por dia. Efeitos semelhantes na glico-hemoglobina e na incidência de hipoglicemia foram observados em ambos os grupos de tratamento (Schober E et al. 2002).

Diabetes tipo 1 – pediátrico (1 a 6 anos)
Um estudo de 24 semanas de grupo paralelo foi conduzido em 125 crianças com diabetes mellitus tipo 1, com idades entre 1 a 6 anos (61 crianças de 2 a 5 anos no grupo da insulina glargina e 64 crianças de 1 a 6 anos no grupo insulina NPH), comparando insulina glargina administrada uma vez ao dia pela manhã à insulina NPH administrada uma ou duas vezes ao dia como insulina basal. Ambos os grupos receberam insulina em bolus antes das refeições.

O objetivo primário do estudo foi comparar os dois regimes de tratamento em termos de hipoglicemia. O resultado composto primário consistiu em: monitoramento contínuo das excursões de glicose abaixo de 70mg/dL confirmadas por medições da glicose no sangue por punção digital (FSBG); outras medições FSBG <70mg/dL e episódios sintomáticos de hipoglicemia.
A taxa de eventos sintomáticos de hipoglicemia é o componente mais comumente usado e clinicamente relevante do resultado composto. As taxas de eventos sintomáticos de hipoglicemia foram numericamente inferiores no grupo da insulina glargina, tanto no geral (25,5 episódios por paciente-ano, versus 33,0 para NPH) quanto durante a noite (2,38 episódios por paciente-ano, versus 3,65 para NPH).

As variabilidades de hemoglobina glicada e glicose foram comparáveis em ambos os grupos de tratamento. Não foram observados novos alertas de segurança neste estudo.

Resumo dos principais efeitos terapêuticos dos estudos clínicos

Tabela 1: Diabetes mellitus tipo 1 – adulto

			Média do final do estudo (alteração média do basal)		% de voluntários	
População diabética	Tratamento	n[a]	Hemoglobina glicosilada (%)	Glicemia de jejum (mg/dL)[b]	Hipoglicemia noturna[c]	Hipoglicemia severa[d]
Uso prévio de regime com insulina basal uma vez ao dia						
Com insulina humana	1 x LANTUS	222	7,98 (0,01)	152,8 (- 16,7)	11,0%[g]	0,9%[g]

regular	1 x insulina humana NPH	218	7,95 (- 0,05)	147,6 (- 21,8)	21,3%	5,6%
Com insulina lispro	1 x LANTUS	73	7,11 (- 0,25)	144,2 (- 26,5)	6,8%	2,7%
	1 x insulina humana NPH	69	7,46 (- 0,23)	155,9 (-17,1)	9,0%	4,5%
Uso prévio de regime com insulina basal mais de uma vez ao dia						
Com insulina humana regular	1 x LANTUS	334	7,77 (0,06)	143,1 (23,6)[g]	18,9%	3,4%
	2 x insulina humana NPH	345	7,69 (- 0,05)	155,9 (- 13,0)	21,6%	4,4%
Com insulina lispro	1 x LANTUS	237	7,66 (- 0,03)	144,4 (- 30,6)[g]	9,9%	0,9%
	2 x insulina humana NPH	240	7,64 (- 0,05)	162,9 (- 9,9)	10,0%	0,4%

Diabetes mellitus tipo 2

População diabética	Tratamento	n[a]	Média do final do estudo (alteração média do basal)		% de voluntários	
			Hemoglobina glicosilada (%)	Glicemia de jejum (mg/dL)[b]	Hipoglicemia noturna[e]	Hipoglicemia severa[f]
Insulina em combinação com agentes antidiabéticos orais						
Sem uso prévio de insulina	1 x LANTUS	222	8,34 (- 0,65)	126,5 (- 59,4)	9,5%[g]	1,8%
	1 x insulina humana NPH	204	8,24 (- 0,63)	129,4 (- 56,0)	22,8%	0,5%
Uso prévio de insulina	1 x LANTUS	67	9,05 (0,31)	128,0 (- 19,6)	19,4%	0,0%
	1 x insulina humana NPH	77	9,10 (0,42)	129,7(- 20,0)	23,7%	2,6%
Insulina sem agentes antidiabéticos orais						
Uso prévio de insulina basal uma vez ao dia	1 x LANTUS	52	8,07 (- 0,34)	153,0 (- 15,1)	13,7%	0,0%
	1 x insulina humana NPH	48	7,92 (- 0,45)	142,9(- 22,3)	25,0%	0,0%
Uso prévio de insulina basal mais de uma vez ao dia	1 x LANTUS	207	8,15 (- 0,44)	138,8 (- 25,4)	29,8%	0,5%
	2 x insulina humana NPH	211	7,96 (- 0,61)	144,9 (- 20,3)	37,9%	2,4%

a = Número de voluntários randomizados e tratados
b = Conversão de glicemia de jejum, mmol/L x 18 = mg/dL
c = Porcentagem de voluntários com diabetes tipo 1 com experiência de hipoglicemia noturna; definida como eventos ocorridos enquanto adormecidos entre a administração de insulina ao deitar até a glicemia de jejum; com a glicemia < 36 mg/dL (2,0 mmol/L); do mês 2 ao final do estudo
d = Porcentagem de voluntários com diabetes tipo 1 com experiência de hipoglicemia severa; definida como eventos que necessitaram de outra pessoa para assistência; com glicemia < 36 mg/dL (2,0 mmol/L); do mês 2 ao final do estudo
e = Porcentagem de voluntários com diabetes tipo 2 com experiência de hipoglicemia noturna; definida como eventos ocorridos enquanto adormecidos, entre a administração de insulina ao deitar até a glicemia de jejum; do mês 2 ao final do estudo
f = Porcentagem de voluntários com diabetes tipo 2 com experiência de hipoglicemia severa; definida como eventos que necessitaram de outra pessoa para assistência; do mês 2 ao final do estudo
g = $p < 0,05$; LANTUS comparada à insulina humana NPH

Tabela 2: Diabetes mellitus tipo 1 – pediátrica

População diabética	Tratamento	n[a]	Média do final do estudo (alteração média do basal)	% de voluntários

			Hemoglobina glicosilada (%)	Glicemia de jejum (mg/dL)[b]	Hipoglicemia noturna[e]	Hipoglicemia severa
Uso prévio de regime com insulina basal uma vez ao dia						
Com insulina humana regular	1 x LANTUS	106	9,15 (0,52)	179,8 (- 23,2)	3,8%[g]	8,6%
	1 x insulina humana NPH	98	9,26 (0,41)	189,2 (- 14,0)	6,5%	4,3%
Uso prévio de regime com insulina basal mais de uma vez ao dia						
Com insulina humana regular	1 x LANTUS	68	8,55 (0,05)	159,7 (- 22,1)	5,9%[g]	10,3%[g]
	1 x insulina humana NPH	77	8,86 (0,21)	171,0 (- 6,3)	1,8%	7,0%

- **Flexibilização da dose diária**

A segurança e eficácia da LANTUS administrada antes do café da manhã, antes do jantar, ou antes de dormir, foram avaliadas em um estudo clínico amplo, controlado e randomizado. Nesse estudo em pacientes com diabetes tipo 1 (estudo G) (Hamann, A. 2003) (n= 378), que foram também tratados com insulina lispro às refeições, LANTUS administrada em diferentes horários do dia, resultou em controle glicêmico equivalente àquele obtido quando administrado antes de dormir.

A segurança e eficácia da LANTUS, administrada antes do café da manhã ou na hora de dormir, também foram avaliadas em um estudo clínico amplo, controlado e randomizado (estudo H) (Fritsche, A. 2003) (n=697) em pacientes com diabetes tipo 2 não mais adequadamente controlados com tratamento oral. Todos os pacientes nesse estudo também receberam glimepirida 3 mg diariamente. LANTUS administrada antes do café da manhã foi no mínimo tão efetivo na redução da hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) quanto LANTUS administrada antes de dormir ou insulina humana NPH administrada antes de dormir. Vide tabela 3 a seguir.

Tabela 3: Flexibilização da dose diária de LANTUS em diabetes mellitus tipo 1 (estudo G) e tipo 2 (estudo H)

Duração do tratamento **Tratamento em combinação com:**	**Estudo G – 24 semanas** **Insulina lispro**			**Estudo H – 24 semanas** **Glimepirida**		
	LANTUS - Café da manhã	LANTUS - Jantar	LANTUS - Antes de dormir	LANTUS - Café da manhã	LANTUS - Antes de dormir	NPH - Antes de dormir
Número de indivíduos tratados (ITT*)	112	124	128	234	226	227
HbA1c						
Média Basal	7,56	7,53	7,61	9,13	9,07	9,09
Média Final	7,39	7,42	7,57	7,87	8,12	8,27
Alteração média do basal	- 0,17	- 0,11	- 0,04	- 1,26	- 0,95	- 0,82
Dose de insulina basal (UI)						
Média Final	27,3	24,6	22,8	40,4	38,5	36,8
Alteração média do basal	5,0	1,8	1,5			
Dose de insulina total (UI)				NA**	NA**	NA**
Média Final	53,3	54,7	51,5			
Alteração média do basal	1,6	3,0	2,3			

* Intenção de tratamento ** Não aplicável

Diabetes tipo 2 – adulto (controle glicêmico)

Em um estudo clínico randomizado, aberto, paralelo, de 24 semanas (estudo J) em pacientes com diabetes tipo 2 (n=756) com HbA1c > 7,5% (média de 8,6%) com um ou dois agentes antidiabéticos orais, adicionou-se ao regime anterior LANTUS ou insulina NPH, uma vez ao dia, ao se deitar. Para alcançar o objetivo de glicemia de jejum ≤ 100 mg/dL (5,5 mmol/L), as doses da LANTUS e NPH foram ajustadas de acordo com a titulação de dose descrita na tabela 4 a seguir (Riddle, M. C. 2003).

Tabela 4: Titulação de dose no estudo J:

Período	**Dose ou ajuste de dose**
Início do tratamento	10 U/dia
Ajuste a cada 7 dias baseado na glicemia de jejum como descrito a seguir:	
Média da glicemia de jejum ≥ 180 mg/dL (10 mmol/L) nos dois últimos dias consecutivos e sem episódios de hipoglicemia severa ou sem glicemia < 72 mg/dL (4,0 mmol/L)	Aumente a dose diária em 8 U
Média da glicemia de jejum ≥ 140 mg/dL (7,8 mmol/L) e < 180 mg/dL (10 mmol/L) nos dois últimos dias consecutivos e sem episódios de hipoglicemia severa ou sem glicemia < 72 mg/dL (4,0 mmol/L)	Aumente a dose diária em 6 U
Média da glicemia de jejum ≥ 120 mg/dL (6,7 mmol/L) e < 140 mg/dL (7,8 mmol/L) nos dois últimos dias consecutivos e sem episódios de hipoglicemia severa ou sem glicemia < 72 mg/dL (4,0 mmol/L)	Aumente a dose diária em 4 U
Média da glicemia de jejum > 100 mg/dL (5,5 mmol/L) e < 120 mg/dL (6,7 mmol/L) nos dois últimos dias consecutivos e sem episódios de hipoglicemia severa ou sem glicemia < 72 mg/dL (4,0 mmol/L)	Aumente a dose diária em 2 U
Então manter o objetivo de glicemia de jejum ≤ 100 mg/dL (5,5 mmol/L)	

Utilizando-se este esquema de titulação de dose, a HbA1c foi reduzida a uma média de 6,96% com LANTUS e a 6,97% com insulina NPH. Mais da metade dos pacientes em cada grupo alcançou um valor de HbA1c ≤ 7,0% (LANTUS, 58%; insulina NPH, 57,3%; a dose média no desfecho do estudo foi de 47,2 U para LANTUS e 41,8 U para NPH). No grupo tratado com LANTUS, 33,2% dos pacientes alcançaram a eficácia do desfecho primário (valor de A1c ≤ 7,0% na ausência de hipoglicemia noturna confirmada ≤ 72 mg/dL [4 mmol/L]), comparada a 26,7% no grupo tratado com NPH (p = 0,0486).
Um número menor de pacientes tratados com LANTUS apresentou hipoglicemia noturna comparado com pacientes tratados com insulina NPH. Outros estudos clínicos em pacientes com diabetes tipo 2 (estudo E, F e G) mostraram resultados semelhantes com menor incidência de hipoglicemia noturna em pacientes tratados com LANTUS comparados aos tratados com NPH.

Retinopatia diabética
Os efeitos da LANTUS na retinopatia diabética foram avaliados num estudo amplo de 5 anos, NPH-controlado, em que a progressão da retinopatia foi investigada por fotografia do fundo de olho utilizando um protocolo de classificação derivado do Estudo de Retinopatia Diabética de Tratamento Precoce (ETDRS). O resultado primário neste estudo foi a progressão de 3 ou mais etapas na escala ETDRS do desfecho do estudo. Os resultados desta análise estão demonstrados na tabela a seguir para ambas as populações pré-protocolo (primário) e intenção ao tratamento (ITT) e indicam não inferioridade da LANTUS à NPH na progressão da retinopatia diabética conforme avaliado neste resultado.

Número (%) de pacientes com 3 ou mais etapas de progressão na escala ETDRS do desfecho

	LANTUS (%)	NPH (%)	Diferença [a,b] (SE)	95% IC para a diferença
Pré-protocolo	53/374 (14,2%)	57/363 (15,7%)	- 1,98% (2,57%)	- 7,02% a 3,06%
Intenção de tratamento	63/502 (12,5%)	71/487 (14,6%)	- 2,10 (2,14%)	- 6,29% a 2,09%

a: Diferença = LANTUS - NPH
b: utilizando um modelo linear generalizado (SAS GENMOD) com tratamento e estado basal HbA1c estratificada conforme classificação das variáveis independentes e com distribuição binomial e identificação da função de ligação (Rosenstock et al. 2009).

Efeitos psicológicos de satisfação com o tratamento:
Pacientes com diabetes mellitus tipo 1 tratados com regimes que incluíram insulina glargina demonstraram significativa melhora de satisfação com o tratamento quando comparados a pacientes com regimes de insulina NPH. (Questionário de Satisfação do Tratamento de Diabetes) (Witthaus E et al. 2001).

Estudo ORIGIN (Estudo 4032)

ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention – Desfecho da redução com intervenção inicial com glargina) foi um estudo internacional multicêntrico, randomizado, com desenho fatorial 2x2 conduzido com 12.537 participantes com glicose de jejum alterada (GJA), com tolerância a glicose alterada (TGA) ou inicio de diabetes mellitus tipo 2 e evidência de doença cardiovascular. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber LANTUS (n = 6264), com valor titulado de 95 mg/dl ou menos na glicemia de jejum, ou tratamento padrão (n = 6.273). Os pacientes tinham a idade média de 63,5 anos, com duração média do diabetes de 5,8 anos naqueles com diabetes pré-existente, e média de HbA1c de 6,4%. A duração média do acompanhamento foi de 6,2 anos.
Ao final do estudo 81% dos pacientes distribuídos para tomar LANTUS ainda continuavam com o tratamento.
Durante o tratamento a média de valores de HbA1c variou entre 5,9 e 6,4% no grupo LANTUS, e 6,2 e 6,6% no grupo de tratamento padrão durante o período de acompanhamento. A média de glicemia de jejum no grupo LANTUS esteve conforme o objetivo (< 95mg/dL) seguindo o valor titulado para o período do estudo.
As taxas de hipoglicemia severa (participantes afetados por 100 participantes-/ano de exposição) foi de 1,05 para insulina glargina e de 0,30 para o grupo com tratamento padrão. Em geral, a hipoglicemia severa foi relatada por 3,7% destes participantes durante os 6 anos de estudo (aproximadamente 0,6% por ano/participante).
A média de alteração de peso corpóreo desde o início até a última consulta do tratamento foi 2,2kg maior no grupo LANTUS do que no grupo com tratamento padrão.

O objetivo primário deste estudo foi examinar o efeito do LANTUS em dois desfechos de eficácia co-primários compostos. O primeiro foi o tempo para primeira ocorrência de morte por doença cardiovascular, infarto não-fatal do miocárdio ou acidente vascular não-fatal, e o segundo foi o tempo para a primeira ocorrência de qualquer primeiro evento co-primário, ou procedimento de revascularização (cardíaco, carotídio ou periférico), ou hospitalização por insuficiência cardíaca.

Os desfechos secundários foram:
- mortalidade por todas as causas
- desfecho microvascular composto
- desenvolvimento de diabetes tipo 2, em participantes com GJA e/ou TGA no início do estudo

Os resultados dos desfechos primários e secundários, bem como os resultados de cada componente dos desfechos co-primários, são disponibilizados nas duas tabelas a seguir.

Tabela 5: ORIGIN: Hazard Ratio para os desfechos primários e secundários

	LANTUS n = 6264	Tratamento padrão n = 6273	LANTUS x Tratamento padrão
	Participantes com eventos N (%)	Participantes com eventos N (%)	Hazard Ratio (95% CI)
Desfechos primários			
Morte cardiovascular, infarto não-fatal do miocárdio (MI) ou acidente vascular não-fatal	1041 (16,6)	1013 (16,1)	1,02 (0,94 – 1,11)
Morte cardiovascular, infarto não-fatal do miocárdio (MI) ou acidente vascular não-fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca ou procedimento de revascularização	1792 (28,6)	1727 (27,5)	1,04 (097 – 1,11)
Desfechos secundários			
Mortalidade por todas as causas	951 (15,2)	965 (15,4)	0,98 (0,90, 1,08)
Desfecho microvasular composto*	1323 (21,1)	1363 (21,7)	0,97 (0,90, 1,05)
Componentes de desfecho co-primário			
Morte cardiovascular	580 (9,3)	576 (9,2)	1,00 (0,89, 1,13)
MI (fatal ou não-fatal)	336 (5,4)	326 (5,2)	1,03 (0,88, 1,19)
Acidente vascular (fatal ou não-fatal)	331 (5,3)	319 (5,1)	1,03 (0,89, 1,21)
Revascularizações	908 (14,5)	860 (13,7)	1,06 (0,96, 1,16)

Hospitalizações por insuficiência cardíaca	310 (4,9)	343 (5,5)	0,90 (0,77, 1,05)

* com componentes de: fotocoagulação por laser ou vitrectomia ou cegueira por retinopatia diabética; albuminuria progressiva; duplicação da creatinina sérica ou desenvolvimento da necessidade de transplante renal.

Tabela 6: Taxa de incidência de diabetes ao final do estudo pelo Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) *

Tratamento (N)	LANTUS (6264)	Tratamento padrão (6273)
Número de participantes**	737	719
Número de participantes que desenvolveram diabetes (%)	182 (24,7)	224 (31,2)
Odds Ratio(95% CI)	0,72 (0,58 – 0,91)	

* TOTG ao final do estudo aconteceu após 3-4 semanas da descontinuação de LANTUS.
** Participantes com pré-diabetes (IFG ou IGT) na linha basal, baseado na performance de TOTG.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos de tratamento na incidência global de câncer (todos os tipos combinados) ou morte por câncer. O tempo para o primeiro evento de qualquer tipo de câncer ou um novo câncer durante o estudo foi similar entre os dois grupos com hazard ratio de 0,99 (0,88, 1,11) e 0,96 (0,85, 1,09) respectivamente.

A participação em ORIGIN por uma média de 6,2 anos demonstrou que o tratamento com LANTUS não altera o risco de eventos cardiovasculares, mortalidade por todas as causas ou câncer, quando comparado com a terapia padrão de redução de glicose. Adicionalmente, controle metabólico foi mantido em baixo nível de glicemia com a diminuição da porcentagem de participantes desenvolvendo diabetes, ao custo de um modesto aumento em hipoglicemia e ganho de peso.

Os seguintes estudos demonstraram a flexibilidade de dose: Estudo G: “A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes.” (Hamann, A. 2003) e Estudo H: “Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial.” (Fritsche, A. 2003).

Outros estudos também demonstraram a eficácia da LANTUS: “The Treat to Target Trial. Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients.” (Riddle, M. C. 2003); “Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes.” (Ratner, R.E. 2000); “Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes.” (Yki-Jarvinen, H. 2000); “Glycemic control with insulin glargine in patients with type 2 diabetes is safely maintained in long-term exposure.” (Karacovsky-Bielesc, G. 2002); “Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin.” (Rosenstock, J. 2001); “Improved metabolic control with type 1 and type 2 diabetes following the initiation/switching to insulin glargine in clinical practice.” (Schreiber, S.A. 2002).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas
LANTUS é um antidiabético que contém insulina glargina. A insulina glargina é uma insulina humana análoga produzida por tecnologia de DNA-recombinante, utilizando *Escherichia coli* (cepa K12) como organismo produtor. LANTUS é uma insulina humana análoga desenhada para ter baixa solubilidade em pH neutro. Em pH 4 [como na solução injetável de LANTUS], é completamente solúvel. Após ser injetada no tecido subcutâneo, a solução ácida é neutralizada, levando a formação de micro-precipitados do qual pequenas quantidades de insulina glargina são liberadas continuamente, levando a um perfil de concentração / tempo previsível, sem pico e suave, com duração de ação prolongada, que suporta a administração uma vez ao dia.

A insulina glargina é metabolizada em dois metabólitos ativos M1 e M2 (vide Propriedades Farmacocinéticas).

Ligação ao receptor de insulina: os estudos in vitro indicam que a afinidade da insulina glargina e de seus metabolitos M1 e M2 ao receptor da insulina em humanos é similar àquela da insulina humana.
Ligação ao receptor IGF-1: a afinidade da insulina glargina ao receptor IGF-1 humano é aproximadamente 5 a 8 vezes maior que a da insulina humana (mas aproximadamente 70 a 80 vezes menor que àquela do IGF-1), enquanto que M1 e M2 se ligam ao receptor IGF-1 com uma afinidade um pouco menor comparada a insulina humana.

A concentração terapêutica total de insulina (insulina glargina e seus metabólitos) encontrada em pacientes com diabetes tipo 1 foi acentuadamente menor que aquela que seria requerida para ocupação máxima de metade dos receptor IGF-1 e a subsequente ativação da via proliferativa mitogênica iniciada pelo receptor IGF-1. As concentrações fisiológicas do IGF-1 endógeno podem ativar a via proliferativa mitogênica; entretanto, as concentrações terapêuticas encontradas na terapia com insulina, incluindo a terapia com LANTUS, são consideravelmente menores que as concentrações farmacológicas requeridas para ativar a via IGF-1.

A atividade fundamental da insulina, incluindo insulina glargina, é a regulação do metabolismo da glicose. A insulina e seus análogos diminuem os níveis glicêmicos estimulando a captação da glicose periférica, especialmente pelo músculo esquelético e tecido adiposo, e pela inibição da produção da glicose hepática. Insulina inibe a lipólise no adipócito, inibe a proteólise e aumenta a síntese proteica.
Em estudos clínicos farmacológicos, os usos intravenosos de insulina glargina e insulina humana demonstraram ser equipotentes quando realizados nas mesmas doses.
Em estudos de clamp euglicêmico em indivíduos sadios ou em pacientes com diabetes tipo 1, o início da ação da insulina glargina administrada via subcutânea foi mais lento do que com a insulina humana NPH; e seu efeito foi suave e sem pico, com duração prolongada.
O gráfico a seguir demonstra os resultados de um estudo farmacodinâmico em pacientes. O tempo médio entre a injeção da droga e o final do seu efeito farmacológico foi de 14,5 horas para a insulina NPH, enquanto que o tempo médio para a insulina glargina foi de 24 horas (a maioria dos pacientes sob insulina glargina continuava mostrando resposta no final do período de observação, indicando duração de ação mais prolongada).

Figura 1. Perfil de atividades em pacientes com diabetes Tipo I

Utilização de glicose
Taxa* (mg/kg/min)
6
5
4
3
2
1
0
Insulina NPH
Insulina glargina
0 5 10 15 20 25 30
Tempo (h) após a injeção s.c.
Final do período de observação

* Determinada como quantidade de glicose infusionada para manter os níveis plasmáticos de glicose constantes.

A duração de ação prolongada da insulina glargina é diretamente relacionada à sua menor taxa de absorção, o que permite uma única administração diária. O tempo de ação da insulina e seus análogos tais como insulina glargina pode variar consideravelmente em indivíduos diferentes ou no mesmo indivíduo, porém devido à ausência de um pico, há menor variabilidade com insulina glargina do que com insulina NPH.

Estudos de clamp euglicêmico, em voluntários sadios, mostraram menor variabilidade intraindividual (dia a dia) no perfil farmacodinâmico para insulina glargina quando comparado à insulina humana ultralenta.

Propriedades farmacocinéticas
Após a injeção subcutânea de insulina glargina em indivíduos sadios e em pacientes diabéticos, as concentrações séricas de insulina indicaram uma absorção mais lenta e bem mais prolongada e ausência de um pico quando comparada com a insulina humana NPH. As concentrações foram, portanto, consistentes com o perfil de tempo da

atividade farmacodinâmica da insulina glargina. Após a injeção subcutânea de 0,3 U/kg de insulina glargina em pacientes diabéticos, um perfil concentração / tempo uniforme foi demonstrado; isso também é refletido no amplo intervalo de valores de Tmáx (entre 1,5 e 22,5 horas) comparado ao da NPH (2,5 a 10 horas). Quando administrada intravenosamente, os perfis de concentração e a meia-vida de eliminação aparente da insulina glargina e da insulina humana foram comparáveis.

Não foram observadas diferenças significativas nos níveis séricos de insulina após a administração da insulina glargina no abdome, músculo deltoide ou na coxa. A insulina glargina possui menor variabilidade intra e inter indivíduo em seu perfil farmacocinético e farmacodinâmico quando comparada com a insulina humana ultralenta.

Após injeção subcutânea de LANTUS em indivíduos sadios e pacientes diabéticos, a insulina glargina é rapidamente metabolizada no terminal carboxil da cadeia Beta com a formação de dois metabólitos ativos M1 (21A-gly-insulina) e M2 (21A-gly-des-30B-Thr-insulina). No plasma, o principal composto circulante é o metabólito M1. A exposição ao M1 aumenta com a dose administrada de LANTUS. Os achados farmacocinéticos e farmacodinâmicos indicam que o efeito da injeção subcutânea de LANTUS é principalmente baseado na exposição ao M1. A insulina glargina e o metabólito M2 não foram detectáveis na ampla maioria dos indivíduos e, quando eles foram detectáveis, suas concentrações foram independentes da dose administrada de LANTUS.

Idade e sexo: não existem informações sobre o efeito da idade e do sexo sobre o perfil farmacocinético da insulina glargina. No entanto, em vários estudos clínicos, as análises dos subgrupos baseadas na idade e sexo não indicaram qualquer diferença na segurança e eficácia nos pacientes tratados com insulina glargina quando comparados à população total do estudo. O mesmo ocorre em pacientes tratados com insulina NPH.

Fumantes: em estudos clínicos, a análise dos subgrupos não demonstrou qualquer diferença na segurança e eficácia da insulina glargina entre os grupos de fumantes e da população total do estudo. O mesmo ocorre com a insulina NPH.

Obesidade: em estudos clínicos, a análise dos subgrupos baseada no índice de massa corpórea não demonstrou qualquer diferença na segurança e eficácia da insulina glargina neste grupo de pacientes comparado à população total do estudo. O mesmo ocorre com a insulina NPH.

Crianças: a farmacocinética em crianças de 2 a menos de 6 anos de idade com diabetes mellitus tipo 1 foi avaliada em um estudo clínico (ver Propriedades farmacodinâmicas). Os níveis plasmáticos "mínimos" de insulina glargina e seus principais metabólitos M1 e M2 foram medidos em crianças tratadas com insulina glargina, revelando padrões de concentração plasmática similares aos dos adultos, e, não demonstrando evidências de acúmulo de insulina glargina ou seus metabólitos com a administração crônica.

4. CONTRAINDICAÇÕES

LANTUS é contraindicada para pacientes com hipersensibilidade à insulina glargina ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

A terapia com insulina geralmente requer habilidades apropriadas para o autocontrole do diabetes, incluindo monitorização da glicemia, técnicas de injeção adequadas, medidas para o reconhecimento e controle de aumentos ou reduções nos níveis glicêmicos (hipoglicemia ou hiperglicemia). Adicionalmente, os pacientes devem aprender como lidar com situações especiais como administração de doses de insulina inadvertidamente aumentadas, doses inadequadas ou esquecidas, ingestão inadequada de alimentos ou perda de refeições. O grau de participação do paciente no próprio controle do diabetes é variável e é geralmente determinado pelo médico.
O tratamento com insulina requer constante vigilância para a possibilidade de hiper e hipoglicemia. Os pacientes e seus familiares devem saber quais passos devem tomar se ocorrer ou houver suspeita de hiperglicemia ou hipoglicemia e devem saber quando informar o médico.
Na ocorrência de controle de glicemia insuficiente ou tendência de ocorrência de episódios hipo ou hiperglicêmicos, outros fatores como, a aderência do paciente ao tratamento prescrito, a escolha do local de injeção e técnicas de manuseio de aparelhagem para injeção e todos os outros fatores relevantes devem ser revistos antes de considerar um ajuste de dose.

Hipoglicemia
O tempo para a ocorrência da hipoglicemia depende do perfil de ação das insulinas usadas e pode, portanto, alterar quando o tratamento é substituído.

Assim como com todas as insulinas, deve ser exercido cuidado particular e a monitoração intensificada da glicemia é aconselhável, em pacientes nos quais sequelas de episódios hipoglicêmicos podem ser de particular relevância clínica. Por exemplo, podem ser pacientes com estenoses significativas das artérias coronárias ou das veias sanguíneas que suprem o cérebro (risco de complicações cardíacas ou cerebrais da hipoglicemia), bem como pacientes com retinopatia proliferativa, particularmente quando não tratados com fotocoagulação (risco de cegueira transitória após hipoglicemia).

Em um estudo clínico, sintomas de hipoglicemia ou respostas hormonais contrarregulatórias foram similares após administração intravenosa de insulina glargina e insulina humana tanto em voluntários sadios quanto em pacientes com diabetes tipo 1. Contudo, sob certas circunstâncias, assim como com todas as insulinas, os sintomas iniciais que indicam o início da hipoglicemia ("sintomas de aviso") podem se alterar, ser menos pronunciados ou ausentes, por exemplo, nas seguintes situações: controle glicêmico acentuadamente melhor, hipoglicemia de desenvolvimento gradual, idade avançada, na presença de neuropatia autonômica, em pacientes com história longa de diabetes, em pacientes com doenças psiquiátricas ou que estejam sob uso concomitante de outros medicamentos (vide Interações Medicamentosas). Nestas circunstâncias, a hipoglicemia severa (ou mesmo a perda de consciência) pode desenvolver-se sem que o paciente perceba.

O efeito prolongado da insulina glargina subcutânea, pode atrasar a recuperação de hipoglicemia. Se valores normais ou diminuídos de hemoglobina glicosilada forem notados, a possibilidade de episódios de hipoglicemia periódicos ou desconhecidos (especialmente noturnos) devem ser considerados.

A aderência do paciente com a dose prescrita e restrições na dieta, o procedimento correto para a administração da insulina e o reconhecimento dos sintomas da hipoglicemia são essenciais na redução do risco de hipoglicemia.

A presença de fatores que aumentam a susceptibilidade à hipoglicemia requer monitoração particularmente cuidadosa e pode necessitar ajuste da dose. Estes incluem:

- alteração da área da injeção;
- aumento na sensibilidade à insulina (por exemplo: remoção dos fatores de stress);
- atividade física aumentada ou prolongada ou falta de hábito no exercício físico;
- doenças intercorrentes (por exemplo: vômito ou diarreia);
- ingestão inadequada de alimentos;
- consumo de álcool;
- certos distúrbios endócrinos não compensados;
- uso concomitante de outros medicamentos (vide Interações Medicamentosas).

Hipoglicemia pode ser corrigida geralmente pela ingestão imediata de carboidrato. Pelo fato da ação corretiva inicial ter que ser tomada imediatamente, os pacientes devem transportar consigo pelo menos 20 g de carboidrato durante todo o tempo, bem como alguma informação que os identifique como diabéticos.

Doenças intercorrentes
O médico deve ser informado caso ocorram doenças intercorrentes, uma vez que a situação necessita da intensificação da monitoração metabólica. Em muitos casos, testes de urina para cetonas são indicados e frequentemente é necessário ajuste de dose da insulina. A necessidade de insulina é frequentemente aumentada. Em pacientes com diabetes tipo 1, o suprimento de carboidrato deve ser mantido mesmo se os pacientes forem capazes de comer ou beber apenas um pouco ou nenhum alimento, ou estiverem vomitando, etc; em pacientes com diabetes do tipo 1 a insulina não deve nunca ser omitida completamente.

Precauções ao viajar
Antes de viajar, o paciente deve ser informado sobre:
- a disponibilidade da insulina no local de destino;
- o suprimento de insulina, seringas, etc;
- a correta armazenagem da insulina durante a viagem;

- o ajuste das refeições e a administração de insulina durante a viagem;
- a possibilidade da alteração dos efeitos em diferentes tipos de zonas climáticas;
- a possibilidade de novos riscos à saúde nas cidades que serão visitadas.

Gravidez e lactação
Não há nenhum estudo clínico controlado com o uso de insulina glargina em mulheres grávidas. Um amplo número (mais de 1000 resultados de gravidez retrospectiva e prospectiva) de gestantes expostas ao produto, determinado por dados de Farmacovigilância no pós-comercialização, indicam que não há efeitos adversos específicos da insulina glargina em gestantes ou na saúde de fetos ou recém-nascidos. Além disso, uma meta-análise de oito estudos clínicos observacionais incluindo 331 mulheres utilizando insulina glargina e 371 mulheres utilizando insulina NPH foi realizada para avaliar a segurança da insulina glargina e da insulina NPH em diabetes gestacional e preexistente. Não foram observadas diferenças com relação à segurança materna ou neonatal entre a insulina glargina e a insulina NPH durante a gravidez.
Estudos em animais, com doses de até 6-40 vezes a dose humana, não indicam efeitos prejudiciais diretos na gravidez.
Mulheres com diabetes preexistente ou gestacional devem manter um bom controle metabólico durante a gravidez para prevenir resultados adversos associados com a hiperglicemia. LANTUS pode ser utilizada durante a gravidez, se clinicamente necessário.
Nos três primeiros meses, as necessidades de insulina podem diminuir e geralmente aumentam durante o segundo e terceiro trimestres. Imediatamente após o parto, as necessidades de insulina diminuem rapidamente (aumento do risco de hipoglicemia). Portanto, monitoração cuidadosa da glicemia é essencial nessas pacientes.
Ajustes das doses de insulina e dieta podem ser necessários em mulheres que estão amamentando.
Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Populações especiais
Pacientes idosos: recomenda-se que as doses iniciais, os aumentos de dose e doses de manutenção sejam conservadoras para se evitar as reações hipoglicêmicas.
Crianças: LANTUS pode ser administrada em crianças com 2 anos de idade ou mais. Ainda não foi estudada a administração em crianças abaixo de 2 anos de idade.
O perfil de segurança para pacientes menores de 18 anos é semelhante ao perfil de segurança para pacientes maiores de 18 anos.
Não há dados clínicos de segurança disponíveis em pacientes com idade abaixo de 2 anos de idade.
Insuficiência renal: em pacientes com insuficiência renal, as necessidades de insulina podem ser menores devido ao metabolismo de insulina reduzido.
Em idosos, a deterioração progressiva da função renal pode levar a uma redução estável das necessidades de insulina.
Insuficiência hepática: em pacientes com insuficiência hepática severa, as necessidades de insulina podem ser menores devido à capacidade reduzida para gliconeogênese e ao metabolismo de insulina reduzido.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Como resultado de hipoglicemia, hiperglicemia ou visão prejudicada (vide Reações Adversas), a habilidade de concentração e reação pode ser afetada, possivelmente constituindo risco em situações onde estas habilidades são de particular importância.
Os pacientes devem ser aconselhados a tomarem precauções para evitarem hipoglicemia enquanto dirigem. Isso é particularmente importante naqueles que reduziram ou que não conhecem os "sintomas de aviso" de hipoglicemia ou que têm episódios frequentes de hipoglicemia. A prudência no dirigir deve ser considerada nessas circunstâncias.
Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Várias substâncias afetam o metabolismo da glicose e podem requerer ajuste da dose de insulina e particularmente monitorização cuidadosa.

Um aumento no efeito de redução de glicemia e na susceptibilidade à hipoglicemia pode ocorrer no uso concomitante de, por exemplo: antidiabéticos orais, inibidores da ECA, salicilatos, disopiramida, fibratos, fluoxetina, inibidores da MAO, pentoxifilina, propoxifeno e antibióticos sulfonamídicos.

Uma diminuição no efeito de redução de glicemia pode ocorrer com o uso concomitante de corticosteroides, danazol, diazóxido, diuréticos, agentes simpatomiméticos (como epinefrina, salbutamol, terbutalina), glucagon, isoniazida, derivados da fenotiazina, somatropina, hormônios da tireoide, estrógenos e progestágenos (por exemplo: em contraceptivos orais), inibidores da protease e medicações antipsicóticas atípicas (por exemplo, olanzapina e clozapina).

Os betabloqueadores, clonidina, sais de lítio e álcool podem tanto potencializar ou diminuir o efeito de redução da glicemia da insulina. A pentamidina pode causar hipoglicemia, que pode algumas vezes ser seguida por hiperglicemia.

Além disso, sob a influência de medicamentos simpatolíticos como, por exemplo, beta-bloqueadores, clonidina, guanetidina e reserpina, os sinais de contrarregulação adrenérgica podem ficar reduzidos ou ausentes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

LANTUS deve ser mantida em temperatura entre 2 e 8°C, proteger da luz. **Não congelar** e descartar caso o produto tenha sido congelado. Evitar o contato direto do produto com o compartimento do congelador ou pacotes congelados.

Prazo de validade: 36 meses (refil de 3 mL) e 24 meses (frasco-ampola de 10 mL) a partir da data de fabricação.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Frascos-ampola/ Refis abertos (em uso):
Após aberto, válido por quatro semanas (28 dias).

Não congelar e descartar caso o produto tenha sido congelado.
Caso a refrigeração não seja possível, o frasco-ampola de 10 mL ou o refil em uso podem ser mantidos sem refrigeração por até 28 dias, protegidos do calor e luz diretos, em temperatura abaixo de 30ºC.
O produto não refrigerado (frasco ampola de 10 mL ou refis de 3 mL), em uso ou não, deve ser descartado após o período de 28 dias.
Se o refil estiver em uso na caneta, não armazená-lo na geladeira.

Características físicas e organolépticas

Líquido límpido, incolor a quase incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

LANTUS é administrada por injeção tecidual subcutânea. Não deve ser administrado intravenosamente. Dentro de uma determinada área de injeção (abdome, coxa ou deltoide), deve ser escolhido um diferente local para cada injeção. A absorção de insulina glargina não é diferente entre as áreas de injeção subcutânea do abdome, coxa ou deltoide. Assim como para todas as insulinas, a taxa de absorção e consequentemente o início e duração da ação podem ser afetados por exercício e outras variáveis.

A prolongada duração de ação da insulina glargina é dependente da injeção no espaço subcutâneo. A administração intravenosa da dose subcutânea usual pode resultar em hipoglicemia severa.

- **Instruções para uso dos frascos-ampola da LANTUS**

Inspecionar cada frasco antes do uso. Somente utilizar se a solução estiver clara, incolor, sem a presença de partículas visíveis e se estiver com a consistência de água. Por não ser suspensão, não é necessária a ressuspensão antes do uso. As seringas não devem conter quaisquer outros medicamentos ou vestígios de outros medicamentos (por exemplo, traços de heparina).

LANTUS não deve ser misturada ou diluída com qualquer outra insulina, pois existe risco de alterar o perfil de tempo/ação da LANTUS ou causar a sua precipitação.

Recomenda-se anotar a data do primeiro uso da solução injetável do frasco-ampola no rótulo do mesmo, onde aparece uma linha tracejada.

- **Instruções para uso dos refis da LANTUS**

LANTUS em refil para utilização com caneta compatível para aplicação de insulina deve ser utilizada no mecanismo de injeção da caneta. O usuário deve saber operar o mecanismo corretamente e ter conhecimento dos possíveis problemas e medidas corretivas a tomar (ler o manual de instruções ao adquirir a caneta). Em caso de dúvidas relacionadas à caneta e sua utilização, entrar em contato com o Serviço de Atendimento ao Consumidor da Sanofi-Aventis.

Inspecionar cada refil antes do uso. Somente utilizar se a solução estiver clara, incolor, sem a presença de partículas visíveis e se estiver com o aspecto de água. Como a LANTUS em refil para utilização com caneta compatível para aplicação de insulina não é uma suspensão, não é necessária a ressuspensão antes do uso.
Antes de inserir na caneta, manter o refil da LANTUS em temperatura ambiente durante 1 a 2 horas. Siga cuidadosamente as instruções contidas no manual de instruções da caneta.

LANTUS não deve ser misturada ou diluída com qualquer outra insulina, pois existe risco de alterar o perfil de tempo/ação da LANTUS ou causar a sua precipitação. Não encher os refis vazios.
Em casos de mau funcionamento da caneta, você pode transferir a insulina do refil para uma seringa (adequada para uma insulina de 100 UI/mL) e utilizá-la para injeção. As seringas não devem conter quaisquer outros medicamentos ou vestígios de outros medicamentos.
Após a inserção de um novo refil, verificar se a caneta compatível para aplicação de insulina está funcionando corretamente antes de injetar a primeira dose. Veja o manual de instruções da caneta para maiores detalhes.

POSOLOGIA

Insulina glargina é uma nova insulina humana recombinante análoga, equipotente à insulina humana.
Devido ao perfil de redução de glicose sem pico com duração de ação prolongada da LANTUS, a dose é administrada por via subcutânea uma vez ao dia. Pode ser administrada a qualquer hora do dia, entretanto, no mesmo horário todos os dias. Os níveis desejados de glicemia, bem como as doses e intervalos das medicações antidiabéticas devem ser determinadas e ajustadas individualmente.

Os ajustes na dose podem também ser necessários, por exemplo, se houver alterações de peso, estilo de vida, planejamento da dose de insulina dos pacientes, ou outras circunstâncias que possam promover aumento na susceptibilidade à hipoglicemia ou hiperglicemia (vide Advertências e Precauções). Qualquer alteração de dose deve ser feita somente sob supervisão médica.

Em regimes de injeção basal em bolus, geralmente 40-60% da dose diária é administrada como insulina glargina para cobrir os requerimentos de insulina basal. Num estudo clínico com pacientes diabéticos tipo 2, sob tratamento com antidiabético oral, foi iniciada terapia com dose de 10 UI de insulina glargina, 1 vez ao dia, e subsequentemente o tratamento foi ajustado individualmente.

LANTUS não é a insulina de escolha para o tratamento de cetoacidose diabética. Insulina intravenosa de curta duração deve ser o tratamento preferido.

Quando ocorrer a alteração de um tratamento com insulina intermediária ou uma insulina de longa-duração para um tratamento com LANTUS, pode ser necessário ajuste na quantidade e intervalo da insulina de curta duração ou da insulina análoga de ação rápida ou da dose de qualquer antidiabético oral.

Nos estudos clínicos realizados quando os pacientes foram transferidos de insulina NPH uma vez ao dia ou insulina ultralenta para LANTUS administrada uma vez ao dia, a dose inicial utilizada foi geralmente inalterada (por exemplo: quantidade de unidades, UI, da LANTUS por dia foi igual às UI de insulina NPH). Para aqueles que foram transferidos de insulina NPH duas vezes ao dia para LANTUS uma vez ao dia, a dose inicial (UI) foi geralmente reduzida em aproximadamente 20% (comparada com a dose total diária em UI de insulina NPH) e então ajustada com base na resposta do paciente, de forma a reduzir o risco de hipoglicemia.

Um programa de monitorização metabólica cuidadosa, sob supervisão médica, é recomendado durante a transferência, e nas semanas iniciais subsequentes. Assim como com todas as insulinas análogas, isso é particularmente verdadeiro para pacientes que, devido aos anticorpos à insulina humana, necessitam de altas doses de insulina e podem apresentar uma resposta acentuadamente melhor com insulina glargina.

Um controle metabólico melhor pode resultar em aumento da sensibilidade à insulina (necessidades reduzidas de insulina) podendo ser necessário posterior ajuste das doses da LANTUS e outras insulinas ou antidiabéticos orais. A monitorização da glicemia é recomendada para todos os pacientes com diabetes.

Populações especiais
Crianças acima de 2 anos: assim como nos pacientes adultos, a dose de Lantus dos pacientes pediátricos deve ser individualizada pelo médico baseada nas necessidades metabólicas e na monitorização frequente dos níveis de glicose.
O perfil de segurança para pacientes ≤ 18 anos é semelhante ao perfil de segurança para pacientes maiores de 18 anos. Não há dados clínicos de segurança disponíveis em pacientes com idade abaixo de 2 anos de idade.

Uso em idosos: recomenda-se que as doses iniciais, os aumentos de dose e doses de manutenção sejam conservadoras para se evitar as reações hipoglicêmicas. Pode ser difícil reconhecer a hipoglicemia em idosos.

Conduta necessária caso haja esquecimento de administração
Caso tenha sido esquecida a administração de uma dose da LANTUS ou caso tenha sido administrada uma dose muito baixa da LANTUS, o nível glicêmico pode se elevar demasiadamente. Checar o nível glicêmico frequentemente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Hipoglicemia
Pode ocorrer hipoglicemia (em geral a reação adversa mais frequente da terapia com insulina), caso a dose de insulina seja muito alta em relação às necessidades de insulina. Assim como com todas as insulinas, ataques hipoglicêmicos severos, especialmente se recorrentes, podem levar a distúrbios neurológicos. Episódios hipoglicêmicos severos ou prolongados podem ser de risco à vida. Em muitos pacientes, os sinais e sintomas de neuroglicopenia são precedidos por sinais de contrarregulação adrenérgica. Geralmente, quanto mais rápido e maior o declínio na glicemia, mais acentuados são os fenômenos de contrarregulação e os seus sintomas.

Visão
Uma alteração acentuada nos níveis glicêmicos pode causar distúrbios visuais temporários, devido à alteração temporária na turgidez e índice de refração das lentes. O controle glicêmico melhorado a longo prazo diminui o risco de progressão de retinopatia diabética. Contudo, como com todos os tratamentos com insulina, a terapia intensificada com insulina com melhora repentina nos níveis de glicemia pode estar associada com a piora temporária da retinopatia diabética. Em pacientes com retinopatia proliferativa, particularmente se não forem tratados com fotocoagulação, episódios hipoglicêmicos severos podem causar perda transitória da visão (vide Resultados de Eficácia – resultados do estudo de retinopatia).

Lipodistrofia
Assim como com todas as terapias com insulina, pode ocorrer lipodistrofia no local da injeção e retardo da absorção da insulina. Em estudos clínicos, em tratamentos que incluíam insulina glargina, foi observada lipohipertrofia em 1 a 2% dos pacientes, enquanto que lipoatrofia era incomum. A rotação contínua do local de injeção dentro de determinada área pode ajudar a reduzir ou evitar essas reações.

Local da injeção e reações alérgicas
Em estudos clínicos usando tratamentos que incluíam insulina glargina, reações no local das injeções foram observadas em 3 a 4% dos pacientes. Assim como com qualquer terapia com insulina, tais reações incluem rubor, dor, coceira, urticária, inchaço, inflamação. A maioria das pequenas reações geralmente é resolvida em poucos dias ou poucas semanas.

Reações alérgicas do tipo imediata são raras. Tais reações à insulina (incluindo insulina glargina) ou aos excipientes podem, por exemplo, ser associadas com reações cutâneas generalizadas, angioedema, broncospasmo, hipotensão e choque, podendo ser de risco à vida.

Outras reações
A administração de insulina pode causar a formação de anticorpos. Em estudos clínicos, os anticorpos que têm reação cruzada com insulina humana e insulina glargina foram observados tanto nos grupos de tratamento com NPH quanto nos grupos com insulina glargina, com incidências similares. Em casos raros, a presença de tais anticorpos pode necessitar ajuste de dose da insulina para corrigir a tendência à hiperglicemia ou hipoglicemia. Raramente, a insulina pode causar retenção de sódio e edema, particularmente após melhora significativa do controle metabólico em associação com a terapia intensificada por insulina.

Foram relatados erros de medicação nos quais outras insulinas, particularmente insulinas de ação curta, foram administradas acidentalmente ao invés de insulina glargina.

População pediátrica
Em geral, o perfil de segurança para pacientes ≤ 18 anos é semelhante ao perfil de segurança para pacientes maiores de 18 anos.
As reações adversas reportadas no pós-comercialização incluem relativamente com maior frequência em crianças e adolescentes (≤ 18 anos) que nos adultos: reações no local da injeção e reações na pele (rash, urticária).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE
Sintomas: a superdose com insulina, relacionada com a ingestão de alimentos, consumo de energia ou ambos, pode levar à hipoglicemia severa e algumas vezes prolongada e apresentar risco de vida. Checar a glicemia frequentemente.
Tratamento: episódios leves de hipoglicemia podem geralmente ser tratados com carboidratos por via oral. Os ajustes da dose, padrões de alimentação ou atividade física podem ser necessários. Episódios mais severos culminando em coma, convulsões ou danos neurológicos podem ser tratados com glucagon (intramuscular ou subcutâneo) ou solução de glicose intravenosa concentrada. A ingestão sustentada de carboidrato e observação podem ser necessárias devido à possibilidade de recorrência de hipoglicemia após aparente recuperação clínica.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS 1.1300.0285
Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo
CRF-SP n° 9.815

Registrado por:
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP
CNPJ 02.685.377/0001-57
Indústria Brasileira - ® Marca Registrada

Fabricado por:
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50, Industriepark Höchst 65926
Frankfurt am Main - Alemanha

Importado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP
CNPJ 02.685.377/0008-23

Ou

Registrado por:
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP
CNPJ 02.685.377/0001-57
Indústria Brasileira - ® Marca Registrada

Fabricado por:
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50, Industriepark Höchst 65926
Frankfurt am Main - Alemanha

Importado e embalado por:
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP
CNPJ 02.685.377/0008-23

IB230713C

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 08/01/2015.

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**No. expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
02/05/2013	0343080/13-4	(10463) – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula	02/05/2013	0343080/13-4	(10463) – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula	02/05/2013	Dizeres legais	VP/VPS	Lantus 100 UI/mL SOL INJ 1 CARP VD INC X 3 ML SOL INJ 1 FA VD INC X 10 ML Lantus SoloSTAR 100 UI/ML SOL INJ CT 1 CARP VD INC X 3 ML + 1 SIST APLIC PLAS
27/01/2014	0062461/14-6	(10451) – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	27/01/2014	0062461/14-6	(10451) – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	27/01/2014	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Advertências e Precauções Dizeres legais	VP/VPS	Lantus 100 UI/mL SOL INJ 1 CARP VD INC X 3 ML SOL INJ 1 FA VD INC X 10 ML Lantus SoloSTAR 100 UI/Ml SOL INJ CT 1 CARP VD INC X 3 ML + 1 SIST APLIC PLAS
13/05/2014	0368709/14-1	(10451) – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	13/05/02014	0368709/14-1	(10451) – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	13/05/2014	Dizeres legais	VP/VPS	Lantus 100 UI/mL SOL INJ 1 CARP VD INC X 3 ML SOL INJ 1 FA VD INC X 10

									Lantus SoloSTAR 100 UI/Ml SOL INJ CT 1 CARP VD INC X 3 ML + 1 SIST APLIC PLAS
29/09/2014	0810308/14-9	(10451) – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	24/07/2012	0607904/12-1	1692 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso	22/09/2014	População-alvo do medicamento Apresentações (descrição da unidade – U) 6. Como devo usar este medicamento?/ 8. Posologia e modo de usar 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?/ 9. Reações adversas	VP/VPS	Lantus 100 U/mL SOL INJ 1 CAR VD TRANS X 3 ML SOL INJ 1 FA VD TRANS X 10 ML Lantus SoloSTAR 100 U/mL SOL INJ CT 1 CARP VD TRANS X 3 ML + 1 SIST APLIC PLAS
27/01/2015	NA	(10451) – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	04/06/2013	0441496/13-9	10279- PRODUTO BIOLÓGICO- Alteração de texto de bula	08/01/2015	2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas	VPS	Lantus 100 U/mL SOL INJ 1 CAR VD TRANS X 3 ML SOL INJ 1 FA VD TRANS X 10 ML Lantus SoloSTAR 100 U/mL SOL INJ CT 1 CARP VD TRANS X 3 ML + 1 SIST APLIC PLAS

LANTUS® SOLOSTAR®
(insulina glargina)

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Solução Injetável

100 UI/mL

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.
Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

LANTUS® SOLOSTAR®
insulina glargina

APRESENTAÇÃO
Solução Injetável 100 U/mL: embalagem com 1caneta descartável preenchida (SOLOSTAR) contendo 3 mL de solução injetável.
USO SUBCUTÂNEO. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS.

COMPOSIÇÃO
LANTUS SOLOSTAR 100 U/mL:
Cada mL contém 3,638 mg de insulina glargina equivalente a 100 U de insulina humana.
Excipientes: metacresol, glicerol, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, cloreto de zinco e água para injetáveis.

1. INDICAÇÕES
LANTUS é indicada para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 em adultos e também é indicada para o tratamento de diabetes mellitus tipo 1 em adultos e em crianças com 6 anos de idade ou mais que necessitam de insulina basal (longa duração) para o controle da hiperglicemia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia geral da insulina glargina administrada uma vez ao dia no controle metabólico foi comparada à eficácia da insulina humana NPH administrada uma ou duas vezes ao dia, em estudos abertos randomizados, ativo-controles, paralelos envolvendo 2327 pacientes com diabetes mellitus tipo 1 e 1563 pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Em geral, a insulina glargina manteve ou melhorou o nível de controle glicêmico medido pela glico-hemoglobina e glicemia de jejum. Adicionalmente, menor número de pacientes utilizando insulina glargina relataram episódios hipoglicêmicos comparado com pacientes utilizando insulina humana NPH.

Diabetes tipo 1 – adulto (vide tabela 1)
Em estudos de fase III, voluntários com diabetes tipo 1 (n=1119) foram randomizados para o tratamento basal-bolus com LANTUS uma vez ao dia ou insulina humana NPH uma ou duas vezes ao dia e tratados por 28 semanas. Insulina humana regular foi administrada antes de cada refeição. LANTUS foi administrada antes de se deitar. A insulina NPH foi administrada uma vez ao dia ao se deitar ou de manhã e ao se deitar quando utilizada duas vezes por dia. LANTUS apresentou maior efeito na redução da glicose de jejum do que a insulina humana NPH administrada duas vezes ao dia, porém foi comparável com a insulina humana NPH administrada duas vezes ao dia, em seu efeito na glico-hemoglobina e na incidência de hipoglicemia noturna e severa. Comparada à insulina humana NPH administrada uma vez ao dia, LANTUS apresentou efeito semelhante na glicemia de jejum e glico-hemoglobina. Entretanto, poucos voluntários recebendo LANTUS relataram episódios de hipoglicemia severa após a titulação inicial, do mês 2 do estudo em diante, (0,9% *vs.* 5,6%, $p<0,05$) e poucos pacientes relataram episódio de hipoglicemia noturna (11,0% *vs.* 21,3%, $p < 0,05$). Foi relatada hipoglicemia com frequência semelhante durante o primeiro mês dos estudos após o início do tratamento com LANTUS comparado à insulina humana NPH (data on file, sanofi-aventis).

Em outro estudo fase III, voluntários com diabetes tipo 1 (n = 619) foram tratados por 16 semanas com um regime de insulina basal-bolus onde a insulina lispro foi usada antes de cada refeição. LANTUS foi administrada uma vez ao dia ao se deitar e a insulina humana NPH foi administrada uma ou duas vezes ao dia. LANTUS apresentou maior efeito na redução da glicemia de jejum do que a insulina humana NPH administrada duas vezes ao dia. LANTUS e insulina NPH apresentaram efeito semelhante na glico-hemoglobina, com número semelhante de pacientes relatando episódio de hipoglicemia (Raskin et al, 2000).

Diabetes tipo 2 (vide tabela 1)
Em um estudo fase III (n=570), LANTUS foi avaliada por 52 semanas como parte de um regime de terapia combinada com insulina e agentes antidiabéticos orais (sulfonilureia, metformina, acarbose ou combinação destes

fármacos). LANTUS administrada uma vez ao dia ao se deitar foi tão efetiva quanto a insulina humana NPH administrada uma vez ao dia ao se deitar na redução da glico-hemoglobina e da glicemia de jejum. Entretanto, poucos voluntários tratados com LANTUS relataram episódios de hipoglicemia noturna após início da titulação, do mês 2 do estudo em diante. O benefício de LANTUS foi mais pronunciado no subgrupo de pacientes que não foram tratados previamente com insulina [LANTUS: 9,5%, insulina humana NPH: 22,8%; p < 0,05] (Massi-Benedetti et al, 2003).

Em outro estudo fase III, em pacientes com diabetes tipo 2 que não estavam usando agentes antidiabéticos orais (n=518), um regime basal-bolus de LANTUS, uma vez ao dia ao deitar ou insulina humana NPH administrada uma ou duas vezes ao dia foi avaliada por 28 semanas. Insulina humana regular foi usada antes das refeições conforme a necessidade. LANTUS apresentou efetividade semelhante para administrações de insulina humana NPH uma ou duas vezes na redução da glico-hemoglobina e glicose de jejum. Entretanto, poucos voluntários tratados com LANTUS relataram hipoglicemia noturna do mês 2 do estudo em diante em relação a voluntários tratados com insulina NPH duas vezes por dia (29,8% versus. 37,9%, p=0,0582) (Rosenstock et al. 2001).

Diabetes tipo 1 - pediátrico (vide tabela 2)
Em um estudo clínico, randomizado, controlado, em crianças (faixa etária de 6 a 15 anos) (estudo 3003) com diabetes tipo 1 (n=349), os pacientes foram tratados por 28 semanas com regime de insulina basal-bolus em que a insulina humana regular foi utilizada antes de cada refeição. LANTUS foi administrada uma vez ao dia ao deitar e a insulina humana NPH foi administrada uma ou duas vezes por dia. Efeitos semelhantes na glico-hemoglobina e na incidência de hipoglicemia foram observados em ambos os grupos de tratamento (Schober E et al. 2002).

Diabetes tipo 1 – pediátrico (1 a 6 anos)
Um estudo de 24 semanas de grupo paralelo foi conduzido em 125 crianças com diabetes mellitus tipo 1, com idades entre 1 a 6 anos (61 crianças de 2 a 5 anos no grupo da insulina glargina e 64 crianças de 1 a 6 anos no grupo insulina NPH), comparando insulina glargina administrada uma vez ao dia pela manhã à insulina NPH administrada uma ou duas vezes ao dia como insulina basal. Ambos os grupos receberam insulina em bolus antes das refeições.

O objetivo primário do estudo foi comparar os dois regimes de tratamento em termos de hipoglicemia. O resultado composto primário consistiu em: monitoramento contínuo das excursões de glicose abaixo de 70mg/dL confirmadas por medições da glicose no sangue por punção digital (FSBG); outras medições FSBG <70mg/dL e episódios sintomáticos de hipoglicemia.
A taxa de eventos sintomáticos de hipoglicemia é o componente mais comumente usado e clinicamente relevante do resultado composto. As taxas de eventos sintomáticos de hipoglicemia foram numericamente inferiores no grupo da insulina glargina, tanto no geral (25,5 episódios por paciente-ano, versus 33,0 para NPH) quanto durante a noite (2,38 episódios por paciente-ano, versus 3,65 para NPH).

As variabilidades de hemoglobina glicada e glicose foram comparáveis em ambos os grupos de tratamento. Não foram observados novos alertas de segurança neste estudo.

Resumo dos principais efeitos terapêuticos dos estudos clínicos

Tabela 1: Diabetes mellitus tipo 1 – adulto

População diabética	Tratamento	n[a]	Média do final do estudo (alteração média do basal)		% de voluntários	
			Hemoglobina glicosilada (%)	Glicemia de jejum (mg/dL)[b]	Hipoglicemia noturna[c]	Hipoglicemia severa[d]
Uso prévio de regime com insulina basal uma vez ao dia						
Com insulina humana regular	1 x LANTUS	222	7,98 (0,01)	152,8 (- 16,7)	11,0%[g]	0,9%[g]
	1 x insulina humana NPH	218	7,95 (- 0,05)	147,6 (- 21,8)	21,3%	5,6%
Com insulina lispro	1 x LANTUS	73	7,11 (- 0,25)	144,2 (- 26,5)	6,8%	2,7%
	1 x insulina humana NPH	69	7,46 (- 0,23)	155,9 (-17,1)	9,0%	4,5%
Uso prévio de regime com insulina basal mais de uma vez ao dia						
Com insulina	1 x LANTUS	334	7,77 (0,06)	143,1 (23,6)[g]	18,9%	3,4%

humana regular	2 x insulina humana NPH	345	7,69 (- 0,05)	155,9 (- 13,0)	21,6%	4,4%
Com insulina lispro	1 x LANTUS	237	7,66 (- 0,03)	144,4 (- 30,6) [g]	9,9%	0,9%
	2 x insulina humana NPH	240	7,64 (- 0,05)	162,9 (- 9,9)	10,0%	0,4%

Diabetes mellitus tipo 2

População diabética	Tratamento	n[a]	Média do final do estudo (alteração média do basal)		% de voluntários	
			Hemoglobina glicosilada (%)	Glicemia de jejum (mg/dL)[b]	Hipoglicemia noturna[e]	Hipoglicemia severa[f]
Insulina em combinação com agentes antidiabéticos orais						
Sem uso prévio de insulina	1 x LANTUS	222	8,34 (- 0,65)	126,5 (- 59,4)	9,5%[g]	1,8%
	1 x insulina humana NPH	204	8,24 (- 0,63)	129,4 (- 56,0)	22,8%	0,5%
Uso prévio de insulina	1 x LANTUS	67	9,05 (0,31)	128,0 (- 19,6)	19,4%	0,0%
	1 x insulina humana NPH	77	9,10 (0,42)	129,7(- 20,0)	23,7%	2,6%
Insulina sem agentes antidiabéticos orais						
Uso prévio de insulina basal uma vez ao dia	1 x LANTUS	52	8,07 (- 0,34)	153,0 (- 15,1)	13,7%	0,0%
	1 x insulina humana NPH	48	7,92 (- 0,45)	142,9(- 22,3)	25,0%	0,0%
Uso prévio de insulina basal mais de uma vez ao dia	1 x LANTUS	207	8,15 (- 0,44)	138,8 (- 25,4)	29,8%	0,5%
	2 x insulina humana NPH	211	7,96 (- 0,61)	144,9 (- 20,3)	37,9%	2,4%

a = Número de voluntários randomizados e tratados
b = Conversão de glicemia de jejum, mmol/L x 18 = mg/dL
c = Porcentagem de voluntários com diabetes tipo 1 com experiência de hipoglicemia noturna; definida como eventos ocorridos enquanto adormecidos, entre a administração de insulina ao deitar até a glicemia de jejum; com a glicemia < 36 mg/dL (2,0 mmol/L); do mês 2 ao final do estudo
d = Porcentagem de voluntários com diabetes tipo 1 com experiência de hipoglicemia severa; definida como eventos que necessitaram de outra pessoa para assistência; com glicemia < 36 mg/dL (2,0 mmol/L); do mês 2 ao final do estudo
e = Porcentagem de voluntários com diabetes tipo 2 com experiência de hipoglicemia noturna; definida como eventos ocorridos enquanto adormecidos, entre a administração de insulina ao deitar até a glicemia de jejum; do mês 2 ao final do estudo
f = Porcentagem de voluntários com diabetes tipo 2 com experiência de hipoglicemia severa; definida como eventos que necessitaram de outra pessoa para assistência; do mês 2 ao final do estudo
g = $p < 0{,}05$; LANTUS comparada à insulina humana NPH

Tabela 2: Diabetes mellitus tipo 1 – pediátrica

População diabética	Tratamento	n[a]	Média do final do estudo (alteração média do basal)		% de voluntários	
			Hemoglobina glicosilada (%)	Glicemia de jejum (mg/dL)[b]	Hipoglicemia noturna[e]	Hipoglicemia severa[f]
Uso prévio de regime com insulina basal uma vez ao dia						
Com insulina humana regular	1 x LANTUS	106	9,15 (0,52)	179,8 (- 23,2)	3,8%[g]	8,6%
	1 x insulina humana NPH	98	9,26 (0,41)	189,2 (- 14,0)	6,5%	4,3%
Uso prévio de regime com insulina basal mais de uma vez ao dia						
Com insulina humana regular	1 x LANTUS	68	8,55 (0,05)	159,7 (- 22,1)	5,9% [g]	10,3% [g]
	1 x insulina humana NPH	77	8,86 (0,21)	171,0 (- 6,3)	1,8%	7,0%

- **Flexibilização da dose diária**

A segurança e eficácia da LANTUS administrada antes do café da manhã, antes do jantar ou antes de dormir, foram avaliadas em um estudo clínico amplo, controlado e randomizado. Nesse estudo em pacientes com diabetes tipo 1 (estudo G) (Hamann, A. 2003) (n= 378), que foram também tratados com insulina lispro às refeições. LANTUS, administrada em diferentes horários do dia, resultou em controle glicêmico equivalente àquele obtido quando administrado antes de dormir.

A segurança e eficácia da LANTUS, administrada antes do café da manhã ou na hora de dormir, também foram avaliadas em um estudo clínico amplo, controlado e randomizado (estudo H) (Fritsche, A. 2003) (n=697) em pacientes com diabetes tipo 2 não mais adequadamente controlados com tratamento oral. Todos os pacientes nesse estudo também receberam glimepirida 3 mg diariamente. LANTUS administrada antes do café da manhã foi no mínimo tão efetivo na redução da hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) quanto LANTUS administrada antes de dormir ou insulina humana NPH administrada antes de dormir. Vide tabela 3 a seguir.

Tabela 3: Flexibilização da dose diária de LANTUS em diabetes mellitus tipo 1 (estudo G) e tipo 2 (estudo H)

Duração do tratamento	**Estudo G – 24 semanas**			**Estudo H – 24 semanas**		
Tratamento em combinação com:	**Insulina lispro**			**Glimepirida**		
	LANTUS - Café da manhã	LANTUS - Jantar	LANTUS - Antes de dormir	LANTUS - Café da manhã	LANTUS - Antes de dormir	NPH - Antes de dormir
Número de indivíduos tratados (ITT*)	112	124	128	234	226	227
HbA1c						
Média Basal	7,56	7,53	7,61	9,13	9,07	9,09
Média Final	7,39	7,42	7,57	7,87	8,12	8,27
Alteração média do basal	- 0,17	- 0,11	- 0,04	- 1,26	- 0,95	- 0,82
Dose de insulina basal (U)						
Média Final	27,3	24,6	22,8	40,4	38,5	36,8
Alteração média do basal	5,0	1,8	1,5			
Dose de insulina total (U)				NA**	NA**	NA**
Média Final	53,3	54,7	51,5			
Alteração média do basal	1,6	3,0	2,3			

* Intenção de tratamento   ** Não aplicável

Diabetes tipo 2 – adulto (controle glicêmico)

Em um estudo clínico randomizado, aberto, paralelo, de 24 semanas (estudo J) em pacientes com diabetes tipo 2 (n=756) com HbA1c > 7,5% (média de 8,6%) com um ou dois agentes antidiabéticos orais, adicionou-se ao regime anterior LANTUS ou insulina NPH, uma vez ao dia, ao se deitar. Para alcançar o objetivo de glicemia de jejum ≤ 100 mg/dL (5,5 mmol/L), as doses da LANTUS e NPH foram ajustadas de acordo com a titulação de dose descrita na tabela 4 a seguir (Riddle, M. C. 2003).

Tabela 4: Titulação de dose no estudo J:

Período	Dose ou ajuste de dose
Início do tratamento	10 U/dia
Ajuste a cada 7 dias baseado na glicemia de jejum como descrito a seguir:	
Média da glicemia de jejum ≥ 180 mg/dL (10 mmol/L) nos dois últimos dias consecutivos e sem episódios de hipoglicemia severa ou sem glicemia < 72 mg/dL (4,0 mmol/L)	Aumente a dose diária em 8 U
Média da glicemia de jejum ≥ 140 mg/dL (7,8 mmol/L) e < 180 mg/dL (10 mmol/L) nos dois últimos dias consecutivos e sem episódios de hipoglicemia severa ou sem glicemia < 72 mg/dL (4,0 mmol/L)	Aumente a dose diária em 6 U
Média da glicemia de jejum ≥ 120 mg/dL (6,7 mmol/L) e < 140 mg/dL (7,8 mmol/L) nos dois últimos dias consecutivos e sem episódios de hipoglicemia severa ou sem glicemia < 72 mg/dL (4,0 mmol/L)	Aumente a dose diária em 4 U
Média da glicemia de jejum > 100 mg/dL (5,5 mmol/L) e < 120 mg/dL (6,7 mmol/L) nos dois últimos dias consecutivos e sem episódios de hipoglicemia severa ou sem glicemia < 72 mg/dL (4,0 mmol/L)	Aumente a dose diária em 2 U
Então manter o objetivo de glicemia de jejum ≤ 100 mg/dL (5,5 mmol/L)	

Utilizando-se este esquema de titulação de dose, a HbA1c foi reduzida a uma média de 6,96% com LANTUS e a 6,97% com insulina NPH. Mais da metade dos pacientes em cada grupo alcançou um valor de HbA1c ≤ 7,0% (LANTUS, 58%; insulina NPH, 57,3%; a dose média no desfecho do estudo foi de 47,2 U para LANTUS e 41,8 U para NPH). No grupo tratado com LANTUS, 33,2% dos pacientes alcançaram a eficácia do desfecho primário (valor de A1c ≤ 7,0% na ausência de hipoglicemia noturna confirmada ≤ 72 mg/dL [4 mmol/L]), comparada a 26,7% no grupo tratado com NPH (p = 0,0486).
Um número menor de pacientes tratados com LANTUS apresentou hipoglicemia noturna comparado com pacientes tratados com insulina NPH. Outros estudos clínicos em pacientes com diabetes tipo 2 (estudo E, F e G) mostraram resultados semelhantes com menor incidência de hipoglicemia noturna em pacientes tratados com LANTUS comparados aos tratados com NPH.

Retinopatia diabética

Os efeitos da LANTUS (insulina glargina) na retinopatia diabética foram avaliados em um estudo amplo de 5 anos, NPH-controlado, em que a progressão da retinopatia foi investigada por fotografia do fundo de olho utilizando um protocolo de classificação derivado do Estudo de Retinopatia Diabética de Tratamento Precoce (ETDRS). O resultado primário neste estudo foi a progressão de 3 ou mais etapas na escala ETDRS do desfecho do estudo. Os resultados desta análise estão demonstrados na tabela a seguir para ambas as populações pré-protocolo (primário) e intenção ao tratamento (ITT) e indicam não inferioridade da LANTUS (insulina glargina) à NPH na progressão da retinopatia diabética conforme avaliado neste resultado.

Número (%) de pacientes com 3 ou mais etapas de progressão na escala ETDRS do desfecho

	LANTUS (%)	NPH (%)	Diferença [a,b] (SE)	95% IC para a diferença
Pré-protocolo	53/374 (14,2%)	57/363 (15,7%)	- 1,98% (2,57%)	- 7,02% a 3,06%
Intenção ao tratamento	63/502 (12,5%)	71/487 (14,6%)	- 2,10 (2,14%)	- 6,29% a 2,09%

a: Diferença = LANTUS - NPH
b: utilizando um modelo linear generalizado (SAS GENMOD) com tratamento e estado basal HbA1c estratificada conforme classificação das variáveis independentes e com distribuição binomial e identificação da função de ligação (Rosenstock et al. 2009).

Efeitos psicológicos de satisfação com o tratamento:

Pacientes com diabetes mellitus tipo 1 tratados com regimes que incluíram insulina glargina demonstraram significativa melhora de satisfação com o tratamento quando comparados a pacientes com regimes de insulina NPH. (Questionário de Satisfação do Tratamento de Diabetes) (Witthaus E et al. 2001).

Estudo ORIGIN (Estudo 4032)
ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention –Desfecho da redução com intervenção inicial com glargina) foi um estudo internacional multicêntrico, randomizado, com desenho fatorial 2x2 conduzido com 12.537 participantes com glicose de jejum alterada (GJA), com tolerância a glicose alterada (TGA) ou inicio de diabetes mellitus tipo 2 e evidência de doença cardiovascular. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber LANTUS (n = 6264), com valor titulado de 95 mg/dl ou menos na glicemia de jejum, ou tratamento padrão (n = 6.273). Os pacientes tinham a idade média de 63,5 anos, com duração média do diabetes de 5,8 anos naqueles com diabetes pré-existente, e média de HbA1c de 6,4%. A duração média do acompanhamento durante o estudo foi de 6,2 anos.
Ao final do estudo 81% dos pacientes distribuídos para o grupo com LANTUS ainda continuavam com o tratamento.
Durante o tratamento a média de valores de HbA1c variou entre 5,9 e 6,4% no grupo LANTUS, e 6,2 e 6,6% no grupo de tratamento padrão durante o período de acompanhamento. A média de glicemia de jejum no grupo LANTUS esteve conforme o objetivo (< 95mg/dL) seguindo o valor titulado para o período do estudo.
As taxas de hipoglicemia severa (pacientes afetados por 100 pacientes/ano de exposição) foi de 1,05 para insulina glargina e de 0,30 para o grupo com tratamento padrão. Em geral, a hipoglicemia severa foi relatada por 3,7% destes pacientes durante os 6 anos de estudo (aproximadamente 0,6% por ano/paciente).
A média de alteração de peso corpóreo desde o início até a última consulta do tratamento foi 2,2kg maior no grupo LANTUS do que no grupo com tratamento padrão.

O objetivo primário deste estudo foi examinar o efeito do LANTUS em dois desfechos de eficácia co-primários compostos. O primeiro foi o tempo para primeira ocorrência de morte por doença cardiovascular, infarto não-fatal do miocárdio ou acidente vascular não-fatal, e o segundo foi o tempo para a primeira ocorrência de qualquer primeiro evento co-primário, ou procedimento de revascularização (cardíaco, carotídio ou periférico), ou hospitalização por insuficiência cardíaca.

Os desfechos secundários foram:
- mortalidade por todas as causas
- desfecho microvascular composto
- desenvolvimento de diabetes tipo 2, em participantes com GJA e/ou TGA no início do estudo

Os resultados dos desfechos primários e secundários, bem como os resultados de cada componente dos desfechos co-primários, são disponibilizados nas duas tabelas a seguir.

Tabela 5: ORIGIN: Hazard Ratio para os desfechos primários e secundários

	LANTUS n = 6264	Tratamento padrão n = 6273	LANTUS x Tratamento padrão
	Participantes com eventos N (%)	Participantes com eventos N (%)	Hazard Ratio (95% CI)
Desfechos primários			
Morte cardiovascular, infarto não-fatal do miocárdio (MI) ou acidente vascular não-fatal	1041 (16,6)	1013 (16,1)	1,02 (0,94 – 1,11)
Morte cardiovascular, infarto não-fatal do miocárdio (MI) ou acidente vascular não-fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca ou procedimento de revascularização	1792 (28,6)	1727 (27,5)	1,04 (097 – 1,11)
Desfechos secundários			
Mortalidade por todas as causas	951 (15,2)	965 (15,4)	0,98 (0,90, 1,08)
Desfecho microvasular composto*	1323 (21,1)	1363 (21,7)	0,97 (0,90, 1,05)
Componentes de desfecho co-primário			
Morte cardiovascular	580 (9,3)	576 (9,2)	1,00 (0,89, 1,13)
MI (fatal ou não-fatal)	336 (5,4)	326 (5,2)	1,03 (0,88, 1,19)
Acidente vascular (fatal ou não-fatal)	331 (5,3)	319 (5,1)	1,03 (0,89, 1,21)

Revascularizações	908 (14,5)	860 (13,7)	1,06 (0,96, 1,16)
Hospitalizações por insuficiência cardíaca	310 (4,9)	343 (5,5)	0,90 (0,77, 1,05)

* com componentes de: fotocoagulação por laser ou vitrectomia ou cegueira por retinopatia diabética; albuminuria progressiva; duplicação da creatinina sérica ou desenvolvimento da necessidade de transplante renal.

Tabela 6: Taxa de incidência de diabetes ao final do estudo pelo Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) *

Tratamento (N)	LANTUS (6264)	Tratamento padrão (6273)
Número de participantes**	737	719
Número de participantes que desenvolveram diabetes (%)	182 (24,7)	224 (31,2)
Odds Ratio (95% CI)	0,72 (0,58 – 0,91)	

* TOTG ao final do estudo aconteceu após 3-4 semanas da descontinuação de LANTUS.
** Participantes com pré-diabetes (GJA ou TGA) no início do estudo, baseado na performance de TOTG.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos de tratamento na incidência global de câncer (todos os tipos combinados) ou morte por câncer. O tempo para o primeiro evento de qualquer tipo de câncer ou um novo câncer durante o estudo foi similar entre os dois grupos com hazard ratio de 0,99 (0,88, 1,11) e 0,96 (0,85, 1,09) respectivamente.

A participação em ORIGIN por uma média de 6,2 anos demonstrou que o tratamento com LANTUS não altera o risco de eventos cardiovasculares, mortalidade por todas as causas ou câncer, quando comparado com a terapia padrão de redução de glicose. Adicionalmente, controle metabólico foi mantido em baixo nível de glicemia com a diminuição da porcentagem de participantes desenvolvendo diabetes, ao custo de um modesto aumento em hipoglicemia e ganho de peso.

Os seguintes estudos demonstraram a flexibilidade de dose: Estudo G: "A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes." (Hamann, A. 2003) e Estudo H: "Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial." (Fritsche, A. 2003) .

Outros estudos também demonstraram a eficácia da LANTUS: "The Treat to Target Trial. Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients." (Riddle, M. C. 2003) ; "Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes." (Ratner, R.E. 2000) ; "Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes." (Yki-Jarvinen, H. 2000) ; "Glycemic control with insulin glargine in patients with type 2 diabetes is safely maintained in long-term exposure." (Karacovsky-Bielesc, G. 2002) ; "Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin." (Rosenstock, J. 2001) ; "Improved metabolic control with type 1 and type 2 diabetes following the initiation/switching to insulin glargine in clinical practice." (Schreiber, S.A. 2002) .

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

LANTUS é um antidiabético que contém insulina glargina. A insulina glargina é uma insulina humana análoga produzida por tecnologia de DNA-recombinante, utilizando *Escherichia coli* (cepa K12) como organismo produtor. LANTUS é uma insulina humana análoga desenhada para ter baixa solubilidade em pH neutro. Em pH 4 [como na solução injetável de LANTUS], é completamente solúvel. Após ser injetada no tecido subcutâneo, a solução ácida é neutralizada, levando a formação de micro-precipitados do qual pequenas quantidades de insulina glargina são liberadas continuamente, levando a um perfil de concentração / tempo previsível, sem pico e suave, com duração de ação prolongada, que suporta a administração uma vez ao dia.

A insulina glargina é metabolizada em dois metabólitos ativos M1 e M2 (vide Propriedades Farmacocinéticas).

Ligação ao receptor de insulina: os estudos in vitro indicam que a afinidade da insulina glargina e de seus metabolitos M1 e M2 ao receptor da insulina em humanos é similar àquela da insulina humana.
Ligação ao receptor IGF-1: a afinidade da insulina glargina ao receptor IGF-1 humano é aproximadamente 5 a 8 vezes maior que a da insulina humana (mas aproximadamente 70 a 80 vezes menor que àquela do IGF-1), enquanto que M1 e M2 se ligam ao receptor IGF-1 com uma afinidade um pouco menor comparada a insulina humana.
A concentração terapêutica total de insulina (insulina glargina e seus metabólitos) encontrada em pacientes com diabetes tipo 1 foi acentuadamente menor que aquela que seria requerida para ocupação máxima de metade dos receptor IGF-1 e a subsequente ativação da via proliferativa mitogênica iniciada pelo receptor IGF-1. As concentrações fisiológicas do IGF-1 endógeno podem ativar a via proliferativa mitogênica; entretanto, as concentrações terapêuticas encontradas na terapia com insulina, incluindo a terapia com LANTUS, são consideravelmente menores que as concentrações farmacológicas requeridas para ativar a via IGF-1.

A atividade fundamental da insulina, incluindo insulina glargina, é a regulação do metabolismo da glicose. A insulina e seus análogos diminuem os níveis glicêmicos estimulando a captação da glicose periférica, especialmente pelo músculo esquelético e tecido adiposo, e pela inibição da produção da glicose hepática. Insulina inibe a lipólise no adipócito, inibe a proteólise e aumenta a síntese proteica.
Em estudos clínicos farmacológicos, os usos intravenosos de insulina glargina e insulina humana demonstraram ser equipotentes quando realizados nas mesmas doses.
Em estudos de clamp euglicêmico em indivíduos sadios ou em pacientes com diabetes tipo 1, o início da ação da insulina glargina administrada via subcutânea foi mais lento do que com a insulina humana NPH; e seu efeito foi suave e sem pico, com duração prolongada.
O gráfico a seguir demonstra os resultados de um estudo farmacodinâmico em pacientes. O tempo médio entre a injeção da droga e o final do seu efeito farmacológico foi de 14,5 horas para a insulina NPH, enquanto que o tempo médio para a insulina glargina foi de 24 horas (a maioria dos pacientes sob insulina glargina continuava mostrando resposta no final do período de observação, indicando duração de ação mais prolongada).

de observação

* Determinada como quantidade de glicose infusionada para manter os níveis plasmáticos de glicose constantes.

A duração de ação prolongada da insulina glargina é diretamente relacionada à sua menor taxa de absorção, o que permite uma única administração diária. O tempo de ação da insulina e seus análogos tais como insulina glargina pode variar consideravelmente em indivíduos diferentes ou no mesmo indivíduo, porém devido à ausência de um pico, há menor variabilidade com insulina glargina do que com insulina NPH.

Estudos de clamp euglicêmico, em voluntários sadios, mostraram menor variabilidade intraindividual (dia a dia) no perfil farmacodinâmico para insulina glargina quando comparado à insulina humana ultralenta.

Propriedades farmacocinéticas
Após a injeção subcutânea de insulina glargina em indivíduos sadios e em pacientes diabéticos, as concentrações séricas de insulina indicaram uma absorção mais lenta e bem mais prolongada e ausência de um pico quando comparada com a insulina humana NPH. As concentrações foram, portanto, consistentes com o perfil de tempo da atividade farmacodinâmica da insulina glargina. Após a injeção subcutânea de 0,3 UI/kg de insulina glargina em pacientes diabéticos, um perfil concentração / tempo uniforme foi demonstrado; isso também é refletido no amplo intervalo de valores de Tmáx (entre 1,5 e 22,5 horas) comparado ao da NPH (2,5 a 10 horas). Quando

administrada intravenosamente, os perfis de concentração e a meia-vida de eliminação aparente da insulina glargina e da insulina humana foram comparáveis.

Não foram observadas diferenças significativas nos níveis séricos de insulina após a administração da insulina glargina no abdome, músculo deltoide ou na coxa. A insulina glargina possui menor variabilidade intra e inter indivíduo em seu perfil farmacocinético e farmacodinâmico quando comparada com a insulina humana ultralenta.

Após injeção subcutânea de LANTUS em indivíduos sadios e pacientes diabéticos, a insulina glargina é rapidamente metabolizada no terminal carboxil da cadeia Beta com a formação de dois metabólitos ativos M1 (21A-gly-insulina) e M2 (21A-gly-des-30B-Thr-insulina). No plasma, o composto circulante principal é o metabólito M1. A exposição ao M1 aumenta com a dose administrada de LANTUS. Os achados farmacocinéticos e farmacodinâmicos indicam que o efeito da injeção subcutânea de LANTUS é principalmente baseado na exposição ao M1. A insulina glargina e o metabólito M2 não foram detectáveis na ampla maioria dos indivíduos e, quando eles foram detectáveis, suas concentrações foram independentes da dose administrada de LANTUS.

Idade e sexo: não existem informações sobre o efeito da idade e do sexo sobre o perfil farmacocinético da insulina glargina. No entanto, em vários estudos clínicos, as análises dos subgrupos baseadas na idade e sexo não indicaram qualquer diferença na segurança e eficácia nos pacientes tratados com insulina glargina quando comparados à população total do estudo. O mesmo ocorre em pacientes tratados com insulina NPH.

Fumantes: em estudos clínicos, a análise dos subgrupos não demonstrou qualquer diferença na segurança e eficácia da insulina glargina entre os grupos de fumantes e da população total do estudo. O mesmo ocorre com a insulina NPH.

Obesidade: em estudos clínicos, a análise dos subgrupos baseada no índice de massa corpórea não demonstrou qualquer diferença na segurança e eficácia da insulina glargina neste grupo de pacientes comparado à população total do estudo. O mesmo ocorre com a insulina NPH.

Crianças: a farmacocinética em crianças de 2 a menos de 6 anos de idade com diabetes mellitus tipo 1 foi avaliada em um estudo clínico (ver Propriedades farmacodinâmicas). Os níveis plasmáticos "mínimos" de insulina glargina e seus principais metabólitos M1 e M2 foram medidos em crianças tratadas com insulina glargina, revelando padrões de concentração plasmática similares aos dos adultos, e, não demonstrando evidências de acúmulo de insulina glargina ou seus metabólitos com a administração crônica.

4. CONTRAINDICAÇÕES

LANTUS está contraindicada em pacientes com hipersensibilidade à insulina glargina ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

A terapia com insulina geralmente requer habilidades apropriadas para o autocontrole do diabetes, incluindo monitorização da glicemia, técnicas de injeção adequadas, medidas para o reconhecimento e controle de aumentos ou reduções nos níveis glicêmicos (hipoglicemia ou hiperglicemia). Adicionalmente, os pacientes devem aprender como lidar com situações especiais como administração de doses de insulina inadvertidamente aumentadas, doses inadequadas ou esquecidas, ingestão inadequada de alimentos ou perda de refeições. O grau de participação do paciente no próprio controle do diabetes é variável e é geralmente determinado pelo médico.
O tratamento com insulina requer constante vigilância para a possibilidade de hiper e hipoglicemia. Os pacientes e seus familiares devem saber quais passos devem tomar se ocorrer ou houver suspeita de hiperglicemia ou hipoglicemia e devem saber quando informar o médico.
Na ocorrência de controle de glicemia insuficiente ou tendência de ocorrência de episódios hipo ou hiperglicêmicos, outros fatores como, a aderência do paciente ao tratamento prescrito, a escolha do local de injeção e técnicas de manuseio de aparelhagem para injeção e todos os outros fatores relevantes devem ser revistos antes de considerar um ajuste de dose.

Hipoglicemia

O tempo para a ocorrência da hipoglicemia depende do perfil de ação das insulinas usadas e pode, portanto, alterar quando o tratamento é substituído.

Assim como com todas as insulinas, deve ser exercido cuidado particular e a monitoração intensificada da glicemia é aconselhável, em pacientes nos quais sequelas de episódios hipoglicêmicos podem ser de particular relevância clínica. Por exemplo, podem ser pacientes com estenoses significativas das artérias coronárias ou das veias sanguíneas que suprem o cérebro (risco de complicações cardíacas ou cerebrais da hipoglicemia), bem como pacientes com retinopatia proliferativa, particularmente quando não tratados com fotocoagulação (risco de cegueira transitória).
Em um estudo clínico, sintomas de hipoglicemia ou respostas hormonais contrarregulatórias foram similares após administração intravenosa de insulina glargina e insulina humana tanto em voluntários sadios quanto em pacientes com diabetes tipo 1. Contudo, os sintomas iniciais que indicam o início da hipoglicemia ("sintomas de aviso") podem se alterar, ser menos pronunciados ou ausentes, por exemplo nas seguintes situações: controle glicêmico acentuadamente melhor, hipoglicemia de desenvolvimento gradual, idade avançada, na presença de neuropatia autonômica, em pacientes com história longa de diabetes, em pacientes com doenças psiquiátricas ou que estejam sob uso concomitante de outros medicamentos (vide Interações Medicamentosas). Nestas circunstâncias, a hipoglicemia severa (ou mesmo a perda de consciência) pode desenvolver-se sem que o paciente perceba.
O efeito prolongado da insulina glargina subcutânea, pode atrasar a recuperação de hipoglicemia. Se valores normais ou diminuídos de hemoglobina glicosilada forem notados, a possibilidade de episódios de hipoglicemia periódicos ou desconhecidos (especialmente noturnos) devem ser considerados.
A aderência do paciente com a dose prescrita e restrições na dieta, o procedimento correto para a administração da insulina e o reconhecimento dos sintomas da hipoglicemia são essenciais na redução do risco de hipoglicemia.
A presença de fatores que aumentam a susceptibilidade à hipoglicemia requer monitoração particularmente cuidadosa e pode necessitar ajuste da dose. Estes incluem:

- alteração da área da injeção;
- aumento na sensibilidade à insulina (por exemplo: remoção dos fatores de stress);
- atividade física aumentada ou prolongada ou falta de hábito no exercício físico;
- doenças intercorrentes (por exemplo: vômito ou diarreia);
- ingestão inadequada de alimentos;
- consumo de álcool;
- certos distúrbios endócrinos não compensados;
- uso concomitante de outros medicamentos (vide Interações Medicamentosas).

Hipoglicemia pode ser corrigida geralmente pela ingestão imediata de carboidrato. Pelo fato da ação corretiva inicial ter que ser tomada imediatamente, os pacientes devem transportar consigo pelo menos 20 g de carboidrato durante todo o tempo, bem como alguma informação que os identifique como diabéticos.

Doenças intercorrentes
O médico deve ser informado caso ocorram doenças intercorrentes, uma vez que a situação necessita da intensificação da monitoração metabólica. Em muitos casos, testes de urina para cetonas são indicados e frequentemente é necessário ajuste de dose da insulina. A necessidade de insulina é frequentemente aumentada. Em pacientes com diabetes tipo 1, o suprimento de carboidrato deve ser mantido mesmo se os pacientes forem capazes de comer ou beber apenas um pouco ou nenhum alimento, ou estiverem vomitando, etc; em pacientes com diabetes do tipo 1 a insulina não deve nunca ser omitida completamente.

Precauções ao viajar
Antes de viajar, o paciente deve ser informado sobre:
- a disponibilidade da insulina no local de destino;
- o suprimento de insulina, seringas, etc;
- a correta armazenagem da insulina durante a viagem;
- o ajuste das refeições e a administração de insulina durante a viagem;
- a possibilidade da alteração dos efeitos em diferentes tipos de zonas climáticas;
- a possibilidade de novos riscos à saúde nas cidades que serão visitadas.

Gravidez e lactação

Não há nenhum estudo clínico controlado com o uso de insulina glargina em mulheres grávidas. Um amplo número (mais de 1000 resultados de gravidez retrospectiva e prospectiva) de gestantes expostas ao produto, determinado por dados de Farmacovigilância pós-comercialização, indicam que não há efeitos adversos específicos da insulina glargina em gestantes ou na saúde de fetos ou recém-nascidos. Além disso, uma meta-análise de oito estudos clínicos observacionais incluindo 331 mulheres utilizando insulina glargina e 371 mulheres utilizando insulina NPH foi realizada para avaliar a segurança da insulina glargina e da insulina NPH em diabetes gestacional e preexistente. Não foram observadas diferenças com relação à segurança materna ou neonatal entre a insulina glargina e a insulina NPH durante a gravidez.
Estudos em animais, com doses de até 6-40 vezes a dose humana, não indicam efeitos prejudiciais diretos na gravidez.
Mulheres com diabetes preexistente ou gestacional devem manter um bom controle metabólico durante a gravidez para prevenir resultados adversos associados com a hiperglicemia. LANTUS pode ser utilizada durante a gravidez, se clinicamente necessário.
Nos três primeiros meses, as necessidades de insulina podem diminuir e geralmente aumentam durante o segundo e terceiro trimestres. Imediatamente após o parto, as necessidades de insulina diminuem rapidamente (aumento do risco de hipoglicemia). Portanto, monitoração cuidadosa da glicemia é essencial nessas pacientes.
Ajustes das doses de insulina e dieta podem ser necessários em mulheres que estão amamentando.
Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Populações especiais
Pacientes idosos: recomenda-se que as doses iniciais, os aumentos de dose e doses de manutenção sejam conservadoras para se evitar as reações hipoglicêmicas.
Crianças: LANTUS pode ser administrada em crianças com 2 anos de idade ou mais. Ainda não foi estudada a administração em crianças abaixo de 2 anos de idade.-O perfil de segurança para pacientes menores de 18 anos é semelhante ao perfil de segurança para pacientes maiores de 18 anos.
Insuficiência renal: em pacientes com insuficiência renal, as necessidades de insulina podem ser menores devido ao metabolismo de insulina reduzido.
Em idosos, a deterioração progressiva da função renal pode levar a uma redução estável das necessidades de insulina.
Insuficiência hepática: em pacientes com insuficiência hepática severa, as necessidades de insulina podem ser menores devido à capacidade reduzida para gliconeogênese e ao metabolismo de insulina reduzido.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Como resultado de hipoglicemia, hiperglicemia ou visão prejudicada (vide Reações Adversas), a habilidade de concentração e reação pode ser afetada, possivelmente constituindo risco em situações onde estas habilidades são de particular importância.
Os pacientes devem ser aconselhados a tomarem precauções para evitarem hipoglicemia enquanto dirigem. Isso é particularmente importante naqueles que reduziram ou que não conhecem os "sintomas de aviso" de hipoglicemia ou que têm episódios frequentes de hipoglicemia. A prudência no dirigir deve ser considerada nessas circunstâncias.
Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Várias substâncias afetam o metabolismo da glicose e podem requerer ajuste da dose de insulina e particularmente monitorização cuidadosa.

Um aumento no efeito de redução de glicemia e na susceptibilidade à hipoglicemia pode ocorrer no uso concomitante de, por exemplo: antidiabéticos orais, inibidores da ECA, salicilatos, disopiramida, fibratos, fluoxetina, inibidores da MAO, pentoxifilina, propoxifeno e antibióticos sulfonamídicos.

Uma diminuição no efeito de redução de glicemia pode ocorrer com o uso concomitante de corticosteroides, danazol, diazóxido, diuréticos, agentes simpatomiméticos (como epinefrina, salbutamol, terbutalina), glucagon, isoniazida, derivados da fenotiazina, somatropina, hormônios da tireoide, estrógenos e progestágenos (por exemplo: em contraceptivos orais), inibidores da protease e medicações antipsicóticas atípicas (por exemplo, olanzapina e clozapina).

Os betabloqueadores, clonidina, sais de lítio e álcool podem tanto potencializar ou diminuir o efeito de redução da glicemia da insulina. A pentamidina pode causar hipoglicemia, que pode algumas vezes ser seguida por hiperglicemia.
Além disso, sob a influência de medicamentos simpatolíticos como, por exemplo, betabloqueadores, clonidina, guanetidina e reserpina, os sinais de contrarregulação adrenérgica podem ficar reduzidos ou ausentes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Canetas não abertas:
LANTUS SOLOSTAR deve ser mantida em temperatura entre 2 e 8°C, proteger da luz. **Não congelar.** Evitar o contato direto do produto com o compartimento do congelador ou pacotes congelados. Antes de utilizar a caneta, mantê-la à temperatura ambiente por 1 a 2 horas.
Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Canetas em uso:
Após aberto, válido por 4 semanas (28 dias), protegido da luz e do calor.
Conservar em temperatura ambiente até 25°C. As canetas em uso não devem ser armazenadas sob refrigeração.

Características físicas e organolépticas
Líquido límpido, incolor a quase incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
LANTUS é administrada por injeção tecidual subcutânea. Não deve ser administrado intravenosamente. Dentro de uma determinada área de injeção (abdome, coxa ou deltoide), deve ser escolhido um diferente local para cada injeção. A absorção de insulina glargina não é diferente entre as áreas de injeção subcutânea do abdome, coxa ou deltoide. Assim como para todas as insulinas, a taxa de absorção e consequentemente o início e duração da ação podem ser afetados por exercício e outras variáveis.
A prolongada duração de ação da insulina glargina é dependente da injeção no espaço subcutâneo. A administração intravenosa da dose subcutânea usual pode resultar em hipoglicemia severa.

- **Instruções para uso da LANTUS SOLOSTAR**

Inspecionar a caneta antes do uso. Somente utilizar se a solução estiver clara, incolor, sem a presença de partículas visíveis e se estiver com a consistência de água. Por não ser suspensão, não é necessária a ressuspensão antes do uso.
LANTUS não deve ser misturada ou diluída com qualquer outra insulina, pois existe risco de alterar o perfil de tempo/ação da LANTUS ou causar a sua precipitação.

Recomenda-se anotar a data do primeiro uso da caneta.
LANTUS libera insulina em quantidades de 1 U até uma dose única máxima de 80 U.

- **Como utilizar a caneta**

LANTUS apresenta-se em refis lacrados nas canetas injetoras descartáveis. Ler cuidadosamente o Manual de Instruções antes de utilizar LANTUS SOLOSTAR.

Mantenha a caneta em temperatura ambiente durante 1 ou 2 horas antes de utilizá-la. Antes da administração, remover todas as bolhas de ar. Assegurar que álcool, desinfetantes ou outras substâncias não contaminem a insulina. Não reutilizar canetas vazias. As canetas vazias não devem ser recarregadas, devendo ser adequadamente descartadas.
Para evitar a transmissão de doenças, cada caneta deve ser utilizada somente por um único paciente.

Acoplar uma agulha nova antes de cada aplicação. Remover a agulha após cada aplicação e armazenar a caneta sem agulha. Certificar-se de que houve a remoção da agulha antes de descartar a caneta. As agulhas nunca devem ser reutilizadas.
A caneta para insulina não deve sofrer quedas ou impactos. Caso isto ocorra, utilize uma nova caneta.
Não use qualquer outro tipo de insulina sem a orientação médica.

POSOLOGIA
Insulina glargina é uma nova insulina humana recombinante análoga, equipotente à insulina humana.
Devido ao perfil de redução de glicose sem pico com duração de ação prolongada da LANTUS, a dose é administrada por via subcutânea uma vez ao dia. Pode ser administrada a qualquer hora do dia, entretanto, no mesmo horário todos os dias. Os níveis desejados de glicemia, bem como as doses e intervalos das medicações antidiabéticas devem ser determinadas e ajustadas individualmente.
Os ajustes na dose podem também ser necessários, por exemplo, se houver alterações de peso, estilo de vida, planejamento da dose de insulina dos pacientes, ou outras circunstâncias que possam promover aumento na susceptibilidade à hipoglicemia ou hiperglicemia (vide Advertências e Precauções). Qualquer alteração de dose deve ser feita somente sob supervisão médica.
Em regimes de injeção basal em bolus, geralmente 40-60% da dose diária é administrada como insulina glargina para cobrir os requerimentos de insulina basal. Num estudo clínico com pacientes diabéticos tipo 2, sob tratamento com antidiabético oral, foi iniciada terapia com dose de 10 U de insulina glargina, 1 vez ao dia, e subsequentemente o tratamento foi ajustado individualmente.
LANTUS não é a insulina de escolha para o tratamento de cetoacidose diabética. Insulina intravenosa de curta duração deve ser o tratamento preferido.
Quando ocorrer a alteração de um tratamento com insulina intermediária ou uma insulina de longa-duração para um tratamento com LANTUS, pode ser necessário ajuste na quantidade e intervalo da insulina de curta duração ou da insulina análoga de ação rápida ou da dose de qualquer antidiabético oral.
Nos estudos clínicos realizados quando os pacientes foram transferidos de insulina NPH uma vez ao dia ou insulina ultralenta para LANTUS administrada uma vez ao dia, a dose inicial utilizada foi geralmente inalterada (por exemplo: quantidade de unidades , U, da LANTUS por dia foi igual às U de insulina NPH). Para aqueles que foram transferidos de insulina NPH duas vezes ao dia para LANTUS uma vez ao dia, a dose inicial (U) foi geralmente reduzida em aproximadamente 20% (comparada com a dose total diária em U de insulina NPH) e então ajustada com base na resposta do paciente, de forma a reduzir o risco de hipoglicemia.
Um programa de monitorização metabólica cuidadosa, sob supervisão médica, é recomendado durante a transferência, e nas semanas iniciais subsequentes. Assim como com todas as insulinas análogas, isso é particularmente verdadeiro para pacientes que, devido aos anticorpos à insulina humana, necessitam de altas doses de insulina e podem apresentar uma resposta acentuadamente melhor com insulina glargina.
Um controle metabólico melhor pode resultar em aumento da sensibilidade à insulina (necessidades reduzidas de insulina) podendo ser necessário posterior ajuste das doses da LANTUS e outras insulinas ou antidiabéticos orais.
A monitorização da glicemia é recomendada para todos os pacientes com diabetes.

Populações especiais
Crianças acima de 2 anos: assim como nos pacientes adultos, a dose de Lantus dos pacientes pediátricos deve ser individualizada pelo médico baseada nas necessidades metabólicas e na monitorização frequente dos níveis de glicose. O perfil de segurança para pacientes ≤ 18 anos é semelhante ao perfil de segurança para pacientes maiores de 18 anos. Não há dados clínicos de segurança disponíveis em pacientes com idade abaixo de 2 anos de idade.

Uso em idosos: recomenda-se que as doses iniciais, os aumentos de dose e doses de manutenção sejam conservadoras para se evitar as reações hipoglicêmicas.

Conduta necessária caso haja esquecimento de administração
Caso tenha sido esquecida a administração de uma dose da LANTUS ou caso tenha sido administrada uma dose muito baixa da LANTUS, o nível glicêmico pode se elevar demasiadamente. Checar o nível glicêmico frequentemente.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Hipoglicemia
Pode ocorrer hipoglicemia (em geral a reação adversa mais frequente da terapia com insulina), caso a dose de insulina seja muito alta em relação às necessidades de insulina. Assim como com todas as insulinas, ataques

hipoglicêmicos severos, especialmente se recorrentes, podem levar a distúrbios neurológicos. Episódios hipoglicêmicos severos ou prolongados podem ser de risco à vida. Em muitos pacientes, os sinais e sintomas de neuroglicopenia são precedidos por sinais de contrarregulação adrenérgica. Geralmente, quanto mais rápido e maior o declínio na glicemia, mais acentuados são os fenômenos de contrarregulação e os seus sintomas.

Visão

Uma alteração acentuada nos níveis glicêmicos pode causar distúrbios visuais temporários, devido à alteração temporária na turgidez e índice de refração das lentes. O controle glicêmico melhorado a longo prazo diminui o risco de progressão de retinopatia diabética. Contudo, como com todos os tratamentos com insulina, a terapia intensificada com insulina com melhora repentina nos níveis de glicemia pode estar associada com a piora temporária da retinopatia diabética. Em pacientes com retinopatia proliferativa, particularmente se não forem tratados com fotocoagulação, episódios hipoglicêmicos severos podem causar perda transitória da visão.

Lipodistrofia

Assim como com todas as terapias com insulina, pode ocorrer lipodistrofia no local da injeção e retardo da absorção da insulina. Em estudos clínicos, em tratamentos que incluíam insulina glargina, foi observada lipo-hipertrofia em 1 a 2% dos pacientes, enquanto que lipoatrofia era incomum. A rotação contínua do local de injeção dentro de determinada área pode ajudar a reduzir ou evitar essas reações.

Local da injeção e reações alérgicas

Em estudos clínicos usando tratamentos que incluíam insulina glargina, reações no local das injeções foram observadas em 3 a 4% dos pacientes. Assim como com qualquer terapia com insulina, tais reações incluem rubor, dor, coceira, urticária, inchaço e inflamação. A maioria das pequenas reações geralmente é resolvida em poucos dias ou poucas semanas.

Reações alérgicas do tipo imediata são raras. Tais reações à insulina (incluindo insulina glargina) ou aos excipientes podem, por exemplo, ser associadas com reações cutâneas generalizadas, angioedema, broncospasmo, hipotensão e choque, podendo ser de risco à vida.

Outras reações

A administração de insulina pode causar a formação de anticorpos. Em estudos clínicos, os anticorpos que têm reação cruzada com insulina humana e insulina glargina foram observados tanto nos grupos de tratamento com NPH quanto nos grupos com insulina glargina, com incidências similares. Em casos raros, a presença de tais anticorpos pode necessitar ajuste de dose da insulina para corrigir a tendência à hiperglicemia ou hipoglicemia.

Raramente, a insulina pode causar retenção de sódio e edema, particularmente após melhora significativa do controle metabólico em associação com a terapia intensificada por insulina.

Foram relatados erros de medicação nos quais outras insulinas, particularmente insulinas de ação curta, foram administradas acidentalmente ao invés de insulina glargina.

População pediátrica

Em geral, o perfil de segurança para pacientes ≤ 18 anos é semelhante ao perfil de segurança para pacientes maiores de 18 anos.

As reações adversas reportadas no pós-comercialização incluem relativamente com maior frequência em crianças e adolescentes (≤ 18 anos) que nos adultos: reações no local da injeção e reações na pele (rash, urticária).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas: a superdose com insulina, relacionada com a ingestão de alimentos, consumo de energia ou ambos, pode levar à hipoglicemia severa e algumas vezes prolongada e apresentar risco de vida.

Checar a glicemia frequentemente.

Tratamento: episódios leves de hipoglicemia podem geralmente ser tratados com carboidratos por via oral. Os ajustes da dose, padrões de alimentação ou atividade física podem ser necessários. Episódios mais severos culminando em coma, convulsões ou danos neurológicos podem ser tratados com glucagon (intramuscular ou subcutâneo) ou solução de glicose intravenosa concentrada. A ingestão sustentada de carboidrato e observação podem ser necessárias devido à possibilidade de recorrência de hipoglicemia após aparente recuperação clínica.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
MS 1.1300.0285
Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo
CRF-SP n° 9.815

Registrado por:
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP
CNPJ 02.685.377/0001-57
Indústria Brasileira - ® Marca Registrada

Fabricado por:
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50, Industriepark Höchst 65926
Frankfurt am Main - Alemanha

Importado por:
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP
CNPJ 02.685.377/0008-23

Ou

Registrado por:
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP
CNPJ 02.685.377/0001-57
Indústria Brasileira - ® Marca Registrada

Fabricado por:
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50, Industriepark Höchst 65926
Frankfurt am Main - Alemanha

Importado e embalado por:
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP
CNPJ 02.685.377/0008-23

IB230713C

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 08/01/2015.

Manual de Utilização da Caneta SoloStar®

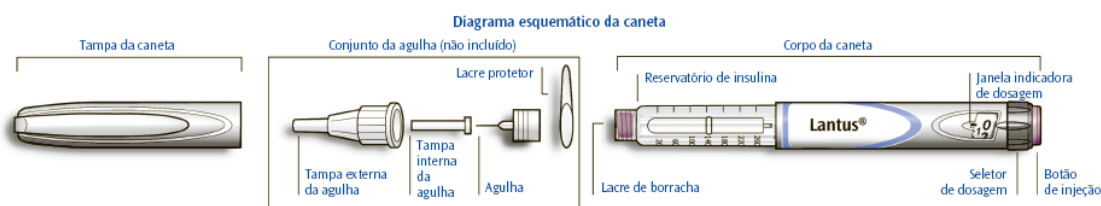
Caneta SoloStar® – Instruções para uso

SoloStar é uma caneta pré-enchida para aplicação de insulina. Seu médico decidiu que SoloStar é apropriada para você, com base na sua habilidade para manuseá-la. Converse com ele sobre a técnica de injeção apropriada antes de usar SoloStar.

Leia cuidadosamente estas Instruções antes de utilizar SoloStar. Se não sentir-se capaz de utilizar a caneta SoloStar ou seguir todas as instruções de forma adequada sozinho, você deve utilizar SoloStar somente com a ajuda de uma pessoa que possa seguir completamente as instruções. Segure a caneta de acordo com as figuras deste manual. Para garantir que você está lendo corretamente a dose, segure a caneta horizontalmente, com a agulha virada para a esquerda e o seletor de dosagem para a direita, conforme figura abaixo.

Cada SoloStar contém um total de 300 unidades de insulina. Você pode ajustar dosagens de 1 a 80 unidades de 1 em 1 unidade. Cada caneta contém múltiplas doses.

Guarde este folheto para consulta futura.

Se você tiver dúvidas quanto ao uso da caneta SoloStar ou sobre diabetes, consulte seu médico ou ligue para o Serviço de Atendimento ao Consumidor da sanofi-aventis.

Informações importantes para o uso de SoloStar:

- Sempre afixe uma agulha nova antes de cada uso. Somente utilize agulhas que sejam compatíveis para o uso com SoloStar.
- Não selecione uma dose e/ou pressione o botão de injeção sem que a agulha esteja afixada.
- Sempre faça o teste de segurança antes de cada injeção (vide 3ª etapa: Teste de Segurança).
- Esta caneta é apenas para seu uso. Não a compartilhe com mais ninguém.
- Caso o produto seja aplicado por outra pessoa que não você, devem ser tomados cuidados especiais para evitar acidentes com a agulha e a transmissão de doenças infecciosas.
- Nunca use SoloStar se a mesma estiver danificada ou se você não tiver certeza de que ela esteja funcionando adequadamente.
- Tenha sempre uma SoloStar de reserva para o caso da sua se perder ou se danificar.

1ª Etapa: Verificação da insulina

A. Verifique o rótulo da caneta SoloStar para certificar-se de que você está com a insulina correta. Lantus SoloStar é cinza e tem um botão de injeção violeta.
B. Remova a tampa da caneta.
C. Verifique a aparência de sua insulina. Lantus é uma insulina límpida, incolor, sem partículas sólidas e com consistência aquosa. Não use a SoloStar se a insulina estiver turva, com cor ou com partículas.

2ª Etapa: Afixando a agulha

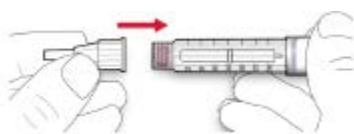
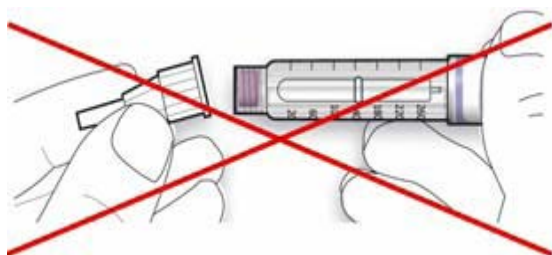
Use sempre uma agulha estéril nova para cada aplicação. Isso ajuda a prevenir contaminação e possíveis entupimentos da agulha.

Antes de utilizar a agulha, leia cuidadosamente as “Instruções de uso” que acompanham as agulhas.

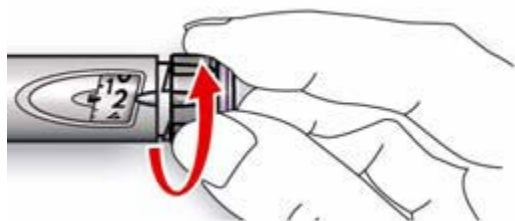
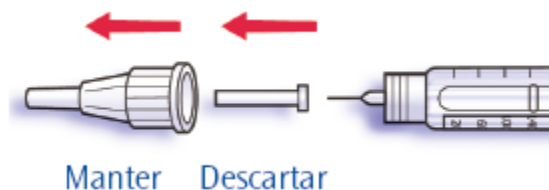
As agulhas mostradas nas figuras são ilustrativas.

Limpe o lacre de borracha com álcool.

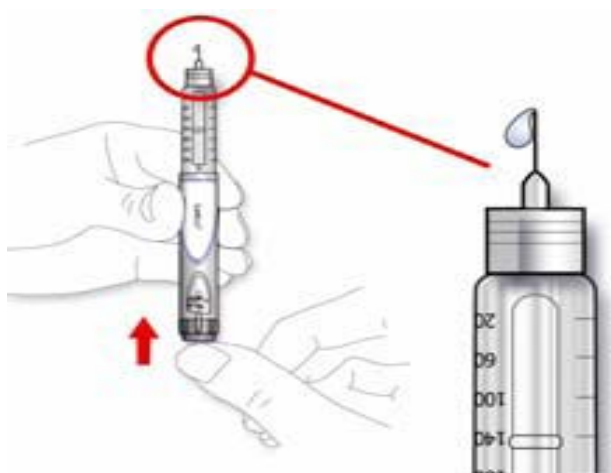
A. Retire o lacre protetor da agulha nova.

B. Alinhe a agulha com a caneta ainda com sua tampa protetora e mantenha-a em linha reta até que se consiga fixá-la (rosqueie ou empurre dependendo do tipo de agulha).

Se a agulha não for mantida reta enquanto você a fixa, ela pode danificar o lacre de borracha e provocar vazamento ou quebrar a agulha.

3ª Etapa: Teste de segurança

Sempre faça o teste de segurança antes de cada injeção. Isto assegura que você obtenha uma dose precisa pois:
- garante que a caneta e a agulha estão funcionando adequadamente;
- remove bolhas de ar.

A. Selecione a dose de 2 unidades girando o seletor de dosagem.

B. Retire a tampa externa da agulha e guarde-a para remover a agulha usada após a aplicação. Retire a tampa interna da agulha e descarte-a.

C. Segure a caneta com a agulha apontando para cima.

D. Bata levemente no reservatório de insulina, assim qualquer bolha subirá até a agulha.

E. Pressione o botão da injeção todo para dentro. Verifique se alguma insulina sai da ponta da agulha.

Pode ser necessário fazer o teste de segurança diversas vezes antes da insulina começar a aparecer.

● se a insulina não aparecer, verifique se há bolhas de ar e repita o teste de segurança mais 2 vezes para removê-las.
● se ainda assim a insulina não aparecer, pode ser que a agulha esteja entupida. Substitua a agulha e tente novamente.
● se após a troca da agulha ainda não começar a aparecer insulina, pode ser que a SoloStar esteja danificada. Não utilize mais esta SoloStar.

4ª Etapa: Seleção da dose

Você pode selecionar as dosagens de 1 em 1 unidade, sendo o mínimo 1 unidade e o máximo 80 unidades. Se você precisar de uma dosagem superior a 80, será necessário aplicar duas ou mais injeções.

A. Verifique que a janela indicadora de dosagem mostra "0" após o teste de segurança.

B. Selecione a sua dosagem (no exemplo a seguir, a dosagem selecionada foi 30 unidades). Se você ajustar uma dose maior que a necessária, você pode retornar à dosagem correta movimentando o seletor de dosagem.

● Não empurre o botão enquanto o gira, pois a insulina pode ser expelida.

● Não gire o botão seletor da dosagem além do número de unidades à esquerda na caneta. Não force o botão seletor para girá-lo. Neste caso, tanto você pode injetar o que resta na caneta e completar sua dosagem com uma nova SoloStar como usar uma nova SoloStar para sua dosagem total.

5ª Etapa: Injetando a dose

A. Use o método de aplicação conforme a orientação de seu médico.

B. Introduza a agulha na pele.

C. Injete a dosagem pressionando o botão de injeção até o final. O número na janela indicadora de dosagem retornará a "0" assim que a injeção for finalizada.

D. Mantenha o botão de injeção pressionado até o final. Lentamente conte até 10 antes de retirar a agulha da pele. Isto garantirá que toda a dosagem seja liberada.

O êmbolo da caneta se moverá a cada aplicação. O êmbolo chegará ao final do carpule quando todas as 300 unidades de insulina forem utilizadas.

6ª Etapa: Remoção e descarte da agulha

Sempre remova a agulha após cada aplicação e guarde a SoloStar sem nenhuma agulha afixada. Isto ajuda a prevenir:

● contaminação e/ou infecção.

● entrada de ar no reservatório da insulina e vazamento de insulina, o que pode provocar imprecisão da dosagem.

A. Recoloque a tampa externa na agulha e use-a para desrosquear a agulha da caneta. Para reduzir o risco de se machucar acidentalmente com a agulha, nunca recoloque a tampa interna da agulha.

● se a aplicação for feita por outra pessoa, ou se você for aplicar em outra pessoa, deve-se ter cuidado especial ao remover e descartar a agulha. Siga as medidas de segurança recomendadas para remoção e descarte das agulhas (em caso de dúvida, consulte o seu médico) a fim de reduzir o risco de se machucar acidentalmente e de transmissão de doenças infecciosas.

B. Descarte a agulha de forma segura, conforme orientado por seu médico.

C. Sempre coloque a tampa de volta na caneta e então guarde-a até a próxima aplicação.

Instruções para conservação

Verifique a bula da insulina para informações sobre os cuidados de conservação da SoloStar.
Se a sua SoloStar estiver sob refrigeração, retire-a da refrigeração de 1 a 2 horas antes da injeção para que ela atinja a temperatura ambiente. A injeção de insulina fria é mais dolorosa.

Mantenha sua SoloStar fora do alcance das crianças.
Conservar em local frio (temperatura entre 2° e 8°C) até o primeiro uso. Não congelar. Evitar contato direto do produto com o compartimento do congelador ou pacotes congelados.
Após a retirada da SoloStar do ambiente frio para uso ou para reserva, você poderá utilizá-la por 28 dias. Durante esse período, a caneta pode ser armazenada seguramente à temperatura ambiente (temperatura até 25°C) e não deve ser armazenada em geladeira. Não utilize a caneta após esse período.
Não utilize SoloStar após a data de vencimento gravada no rótulo da caneta ou no cartucho.
Proteja SoloStar da luz e do calor.

Descarte sua SoloStar como orientado pelas autoridades sanitárias em local apropriado.

Manutenção

Proteja sua caneta do pó e sujeira.
Você pode limpar a parte externa da sua SoloStar esfregando-a com um pano úmido.
Não molhe, lave ou lubrifique a caneta pois pode danificá-la.
A caneta SoloStar foi desenvolvida para funcionar precisa e seguramente. Ela deve ser manuseada com cuidado. Evite situações em que a SoloStar possa ser danificada. Se estiver preocupado com a possibilidade da caneta estar danificada, descarte-a e use uma nova.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.1300.0285
Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo
CRF-SP nº 9.815

Registrado por:
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP
CNPJ 02.685.377/0001-57
Indústria Brasileira - ® Marca Registrada

Fabricado por:
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50, Industriepark Höchst 65926

Frankfurt am Main - Alemanha

Importado por:
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP
CNPJ 02.685.377/0008-23

Ou

Registrado por:
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP
CNPJ 02.685.377/0001-57
Indústria Brasileira - ® Marca Registrada

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50, Industriepark Höchst 65926
Frankfurt am Main - Alemanha

Importado e embalado por:
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP
CNPJ 02.685.377/0008-23

IB300910E

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**No. expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
02/05/2013	0343080/13-4	(10463) – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula	02/05/2013	0343080/13-4	(10463) – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula	02/05/2013	Dizeres legais	VP/VPS	Lantus 100 UI/mL SOL INJ 1 CARP VD INC X 3 ML SOL INJ 1 FA VD INC X 10 ML Lantus SoloSTAR 100 UI/ML SOL INJ CT 1 CARP VD INC X 3 ML + 1 SIST APLIC PLAS
27/01/2014	0062461/14-6	(10451) – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	27/01/2014	0062461/14-6	(10451) – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	27/01/2014	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Advertências e Precauções Dizeres legais	VP/VPS	Lantus 100 UI/mL SOL INJ 1 CARP VD INC X 3 ML SOL INJ 1 FA VD INC X 10 ML Lantus SoloSTAR 100 UI/Ml SOL INJ CT 1 CARP VD INC X 3 ML + 1 SIST APLIC PLAS
13/05/2014	0368709/14-1	(10451) – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	13/05/02014	0368709/14-1	(10451) – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	13/05/2014	Dizeres legais	VP/VPS	Lantus 100 UI/mL SOL INJ 1 CARP VD INC X 3 ML SOL INJ 1 FA VD INC X 10

									Lantus SoloSTAR 100 UI/Ml SOL INJ CT 1 CARP VD INC X 3 ML + 1 SIST APLIC PLAS
29/09/2014	0810308/14-9	(10451) – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	24/07/2012	0607904/12-1	1692 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso	22/09/2014	População-alvo do medicamento Apresentações (descrição da unidade – U) 6. Como devo usar este medicamento?/ 8. Posologia e modo de usar 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?/ 9. Reações adversas	VP/VPS	Lantus 100 U/mL SOL INJ 1 CAR VD TRANS X 3 ML SOL INJ 1 FA VD TRANS X 10 ML Lantus SoloSTAR 100 U/mL SOL INJ CT 1 CARP VD TRANS X 3 ML + 1 SIST APLIC PLAS
27/01/2015	NA	(10451) – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	04/06/2013	0441496/13-9	10279- PRODUTO BIOLÓGICO- Alteração de texto de bula	08/01/2015	2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas	VPS	Lantus 100 U/mL SOL INJ 1 CAR VD TRANS X 3 ML SOL INJ 1 FA VD TRANS X 10 ML Lantus SoloSTAR 100 U/mL SOL INJ CT 1 CARP VD TRANS X 3 ML + 1 SIST APLIC PLAS